Dunărea G. Ionescu
Irina M. Jaba
Ostin C. Mungiu

COMPENDIU DE FARMACOLOGIE

Ediția a II-a
(revizuită și adăugită)

EDIT DAN
2003

Scanned with OKEN Scanner

Davilă Irina Gabriela

Ostin C. Mungiu

Dunărea G. Ionescu

Irina M. Jaba

COMPENDIU DE FARMACOLOGIE

Ediția a II-a
(revizuită şi adăugită)

EDIT DAN

IAŞI 2003

Scanned with OKEN Scanner

Referenți științifici:

Prof. dr. Mircea Pavelescu
Prof. dr. Ursula Stănescu
Prof. dr. Magda Bădescu

Edit DAN, 2003

ISBN 973-8365-07-4

Scanned with OKEN Scanner

Prefață la ediția a II-a

Epuizarea rapidă a primei ediții a compendiului a impus necesitatea pregătirii unei a doua ediții. Deşi inițial materialul era destinat în special celor care frecventează colegiile medicale, am constatat cu oarecare surprindere că majoritatea volumelor au fost solicitate de către studenții de la Facultatea de Medicină. Acest fapt ne-a determinat să revizuim textul şi să-l îmbogățim cu informații mai complexe, aducându-l la zi.

De altfel, materialul prezentat în actuala ediție este alcătuit pe structura cursului de farmacologie predat studenților de la Facultatea de Medicină de către autorul cu cea mai îndelungată experiență didactică. Aportul autorilor mai tineri s-a dovedit substanțial, închegând armonios o punte între generații.

Suntem recunoscători referenților ştiințifici şi tuturor acelora care ne-au semnalat omisiuni şi inadvertențe, ceea ce a făcut posibilă o îmbunătățire calitativă a actualei ediții.

Revenim cu precizarea că pentru aspectele de posologie şi denumiri comerciale autorii recomandă folosirea agendelor medicale şi a cataloagelor de medicamente.

Autorii

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

CAPITOLUL 1. FARMACOLOGIE GENERALĂ 1
1.1. Definiția şi obiectul farmacologiei 1
1.2. Noțiuni de farmacocinetică 5
1.2.1. Parametri farmacocinetici 6
1.2.2. Modele farmacocinetice 8
1.2.3. Absorbția şi distribuția medicamentelor 8
1.2.4. Particularități farmacocinetice în perioada gravidității 13
1.2.5. Biotransformările medicamentelor 14
1.2.6. Excreția medicamentelor din organism 15
1.3. Noțiuni de farmacodinamie 17
1.3.1. Locul acțiunii medicamentelor 18
1.3.2. Interacțiunea medicament - receptor 19
1.3.3. Receptorii "orfani". Abordarea clasică şi modernă în receptorologie 21
1.3.4. Factorii care influențează acțiunea medicamentelor în organism 24
1.3.5. Reactivitatea individuală la medicamente 26
1.3.6. Rolul factorilor psihici în farmacoterapie 27
1.4. Farmacogenetica 28
1.4.1. Aspecte de farmacogenetică în anestezie 29
1.4.2. Enzimopatiile farmacogenetice 32
1.4.3. Farmacoterapia genică 39

CAPITOLUL 2. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV. 43
2.1. Farmacologia teritoriului colinergic 48
2.1.1. Colinomimetice 48
2.1.2. Anticolinergice 51
2.2. Farmacologia teritoriului adrenergic 59
2.2.1. Substanțe adrenergice 59
2.2.2. Substanțe antiadrenergice 65

CAPITOLUL 3. FARMACOLOGIA APARATULUI CARDIOVASCULAR ... 69
3.1. Tonice cardiace 69
3.1.1. Clasificare 70
3.1.2. Structură. Relația structură - acțiune 71
3.1.3. Farmacocinetică 72
3.1.4. Acțiuni farmacodinamice 72
3.1.5. Indicații terapeutice 75
3.1.6. Supradozarea digitalicelor 75
3.2. Antiaritmice 76
3.2.1. Prezentarea generală a antiaritmicelor 76
3.2.2. Particularități ale unor antiaritmice 77
CAPITOLUL 4. MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ASUPRA MUSCULATURII NETEDE 81

Scanned with OKEN Scanner

4.1 Medicamente cu acțiune asupra musculaturii netede vasculare 81
4.1.1. Substanțe utilizate în tulburări circulatorii regionale . 82
4.1.2. Substanțe utilizate în tulburări circulatorii generale .. 82
4.2. Privire generală asupra farmacoterapiei astmului 86

CAPITOLUL 5. FARMACOLOGIA APARATULUI RENAL 89
5.1. Diuretice 89
5.1.1. Clasificarea diureticelor după mecanismul ionic de acțiune 90
5.1.2. Clasificarea diureticelor după criteriul eficacității clinice 91
5.2. Antidiuretice 97

CAPITOLUL 6. FARMACOLOGIA SÂNGELUI ŞI A ORGANELOR HEMATOPOETICE 99
6.1. Medicamente care modifică coagularea sângelui 99
6.1.1. Anticoagulante 101
6.1.2. Substanțe cu acțiune antiagregantă plachetară 104
6.1.3. Substanțe hemostatice şi coagulante 105
6.1.4. Fibrinolitice şi inhibitori ai fibrinolizei 108
6.2. Medicamente care se adresează hematopoezei 112
6.2.1. Substanțe antianemice 112
6.3. Substituienți de plasmă 115

CAPITOLUL 7. FARMACOLOGIA AMINELOR BIOGENE 116
7.1. Histamina şi antihistaminicele 116
7.1.1. Histamina 116
7.1.2. Antihistaminicele 119
7.2. Serotonina şi antiserotoninicele 122

CAPITOLUL 8. FARMACOLOGIA ICOSANOIZILOR ŞI KININELOR 124
8.1. Icosanoizii 124
8.2. Kininele 128

CAPITOLUL 9. FARMACOLOGIA SENZAȚIEI DUREROASE 131
9.1. Noțiuni de algeziologie 131
9.2. Anestezice generale 133
9.2.1. Anestezice inhalatorii 135
9.2.2. Anestezice neinhalatorii 137
9.2.3. Medicație asociată. Metode de anestezie 139
9.3. Anestezicele locale 141
9.3.1. Introducere 141
9.3.2. Clasificare 142
9.3.3. Relația structură-acțiune 142
9.3.4. Cocaina 143
9.3.5. Anestezice sintetice 145

Scanned with OKEN Scanner

9.4. Analgezice opioide 147
9.4.1. Alcaloizi naturali ai opiului 148
9.4.2. Derivați utilizați în clinică 152
9.4.3. Antitusive 153
9.5. Analgezice antipiretice antiinflamatorii 155
9.5.1. Derivați salicilici 156
9.5.2. Derivați de paraaminofenol 157
9.5.3. Derivații de pirazolon 157
9.5.4. Derivați chinolinici 158
9.5.5. Derivați acizi 158
9.5.6. Noi derivați 158

CAPITOLUL 10. FARMACOLOGIA SOMNULUI ŞI A MOTILITĂȚII 159
10.1. Medicamente hipnotice 159
10.1.1. Barbituricele 161
10.1.2. Hipnotice nebarbiturice 163
10.2. Sedative 166
10.3. Alcoolul etilic 166
10.4. Anticonvulsivante 167
10.5. Miorelaxante centrale 171
10.6. Antiparkinsoniene 172

CAPITOLUL 11. MEDICAȚIA SFEREI PSIHICE 177
11.1. Neurolepticele 179
11.2. Antimaniacale 181
11.3. Anxiolitice - sedative 182
11.3.1. Benzodiazepine 182
11.3.2. Difenilmetani 183
11.3.3. Propandioli 183
11.3.4. Azapirone 183
11.3.5. Agonisti non-benzodiazepinici ai receptorului benzodiazepinic 183
11.4. Antidepresive 184
11.5. Psihostimulante 186
11.6. Psihodisleptice 187

CAPITOLUL 12. FARMACOLOGIA HORMONALĂ 188
12.1. Hormonii hipotalamici 190
12.2. Hipofiza 191
12.2.1. Hipofiza anterioară 191
12.2.2. Hormonii hipofizei posterioare 195
12.2.3. Lobul intermediar 198
12.3. Tiroida 198
12.3.1. Hormonii tiroidieni 198
12.3.2. Antitiroidiene 199
12.4. Substanțe implicate în homeostazia calciului 201
12.4.1. Calcitonina 201

Scanned with OKEN Scanner

12.4.2. Hormonul paratiroidian 201
12.4.3. Hormonul derivat din vitamina D 202
12.5. Corticosteroizii 203
12.5.1. Clasificare 203
12.5.2. Inhibitori ai corticosteroidogenezei 206
12.6. Hormonii sexuali 207
12.6.1. Hormonii estrogeni 207
12.6.2. Hormonii progestativi 209
12.6.3. Hormonii androgeni 210
12.6.4. Substanţe anabolizante 211
12.6.5. Contraceptivele orale 212
12.7. Pancreasul endocrin 214
12.7.1. Insulina 214
12.7.2. Agenţi hipoglicemianţi 216
12.7.3. Glucagonul 218
12.7.4. Amylina 218

CAPITOLUL 13. MEDICAŢIA APARATULUI DIGESTIV ŞI MEDICAŢIA METABOLICĂ 220
13.1. Eupeptice 220
13.2. Antiacide 222
13.3. Vomitive şi antivomitive 223
13.4. Colagoge 223
13.5. Purgative 224
13.6. Farmacoterapia bolii ulceroase 225
13.7. Medicaţia în colita inflamatorie 228
13.8. Medicaţia hiperlipidemiilor 228

CAPITOLUL 14. VITAMINE 231
14.1. Vitaminele liposolubile 232
14.1.1. Vitamina A 232
14.1.2. Vitamina D 233
14.1.3. Vitamina E 235
14.1.4. Vitaminele K 236
14.2. Vitaminele hidrosolubile 236
14.2.1. Vitamina B_1 236
14.2.2. Vitamina B_2 237
14.2.3. Vitamina B_6 237
14.2.4. Acidul folic şi vitamina B_{12} 238
14.2.5. Vitamina PP 238
14.2.6. Vitamina C 238
14.2.7. Vitamina P 239
14.2.8. Preparatele polivitaminice 239

CAPITOLUL 15. AGENŢI CHIMIOTERAPICI 241
15.1. Antiseptice şi dezinfectante 243

Scanned with OKEN Scanner

15.1.1. Alcooli 243
15.1.2. Aldehide 244
15.1.3. Acizi 244
15.1.4. Derivaţi halogenaţi 244
15.1.5. Agenţi oxidanţi 245
15.1.6. Metale grele 245
15.1.7. Derivaţii fenolici 246
15.1.8. Agenţi tensioactivi 247
15.1.9. Nitrofuranii 248
15.1.10. Coloranţi 249
15.1.11. Clorchinaldolul 249
15.2. Sulfamide 250
15.3. Trimetoprimul şi pirimetamina 254
15.4. Chinolonele 256
15.5. Antibiotice 258
15.5.1. Generalităţi 258
15.5.2. Peniciline 262
15.5.3. Aminoglicozide 269
15.5.4. Antibiotice antituberculoase 274
15.5.5. Chimioterapice antituberculoase 275
15.5.6. Antibiotice macrolidice 278
15.5.7. Alte antibiotice active faţă de stafilococii rezistenţi la penicilină 279
15.5.8. Grupul antibioticelor tetraciclinice 281
15.5.9. Antibiotice polipeptidice 284
15.5.10. Antineisseriene 285
15.5.11. Antibiotice antifungice 288
15.5.12. Agenţi utilizaţi în terapia sifilisului 289
15.5.13. Substanţe antiamoebiene 290
15.5.14. Trichomonicide 290
15.5.15. Antimalarice 291
15.6. Antihelmintice 294
15.7. Chimioterapice anticanceroase 297
15.7.1. Agenţi alchilanţi 299
15.7.2. Analogi metabolici (antimetaboliţi) 303
15.7.3. Antibiotice citostatice 306
15.7.4. Alcaloizii din Vinca şi compuşii înrudiţi 308
15.7.5. Hormoni şi antagonişti hormonali 310
15.7.6. Radioizotopi 311
15.7.7. Alte antineoplazice 312
15.8. Antivirale 312
15.8.1. Inhibitori ai sintezei de acizi nucleici virali 313
15.8.2. Inhibitori de proteaze virale 317
15.8.3. Inhibitori ai pătrunderii în celula gazdă 318
15.8.4. Imunomodulatori 319

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 1
FARMACOLOGIE GENERALĂ

1.1. DEFINIȚIA ŞI OBIECTUL FARMACOLOGIEI

Farmacologia se ocupă cu studiul originii, proprietăților fizice şi chimice, absorbției, metabolismului, excreției, acțiunilor şi utilizării medicamentelor.

Noțiunea de **medicament** defineşte în sens restrâns o substanță utilizată în vederea prevenirii, ameliorării, vindecării sau diagnosticării bolilor.

După origine, medicamentele pot fi naturale sau sintetice, pot fi substanțe simple sau amestecuri de substanțe formate dintr-o substanță activă şi altele însoțitoare cu rol adjuvant, corectiv sau de excipient.

Noțiunea de **specialitate farmaceutică** se referă la substanțe medicamentoase simple sau complexe, gata de întrebuințare şi puse în vânzare sub o denumire specială sau sub o formă caracteristică.

Farmacologia, prin studii efectuate pe țesuturi izolate sau pe animale întregi *(farmacologia experimentală)* sau pe voluntari sănătoşi *(farmacologia clinică)*,

Scanned with OKEN Scanner

urmăreşte modul de acţiune al medicamentelor, datele privitoare la soarta acestora în organism precum şi posibilitatea apariţiei unor acţiuni adverse.

Pentru a ilustra efortul depus pentru obţinerea unui nou medicament, credem că este suficient să arătăm că din 5000 de molecule nou sintetizate, doar una are şansa de a deveni medicament; din 100 de compuşi presupuşi activi experimentaţi pe animale doar unul ajunge în stadiul clinic, iar din 45 de compuşi cercetaţi în clinică doar unul devine medicament de largă utilizare.

- **Nomenclatura medicamentelor.** În literatura de specialitate se utilizează următoarele denumiri:

  - **denumirea chimică** este cea mai corectă, dar de obicei este prea complicată pentru a fi folosită în limbajul curent;
  - **denumirea comună internaţională (DCI)** stabilită de O.M.S. facilitează mult schimbul de informaţii, fiind cea mai uzitată în literatura de specialitate.
  - **denumirea oficinală** este cea prevăzută pentru medicament de farmacopeea în vigoare în fiecare ţară;
  - **denumirea comercială** este cea dată de firma care produce medicamentul respectiv pentru a-l deosebi de produsul similar al altor firme. Deşi această denumire este de obicei simplă şi uşor de reţinut, totuşi se creează foarte multe dificultăţi celor care sunt uneori confruntaţi cu zeci sau sute de nume pentru acelaşi produs. De exemplu, banala *aspirină* are peste 200 de denumiri comerciale, *„Aspirin"* fiind prima denumire de acest gen dată de firma Bayer.

Subdiviziunile farmacologiei

Farmacologia cuprinde şase ramuri principale, unele cu caracter predominant fundamental, altele cu caracter aplicativ (fig. 1.1). Fiecărei ramuri predominant fundamentale îi corespunde una aplicativă.

Farmacocinetica se ocupă cu studiul absorbţiei, transportului, distribuţiei, metabolizării şi excreţiei medicamentelor.

Farmacodinamia cuprinde ansamblul fenomenelor care se produc în urma interacţiunii dintre agentul farmacologic şi organism. La rândul ei, ea se subdivizează în:

Scanned with OKEN Scanner

- *farmacodinamia generală*, care constituie partea teoretică a farmacologiei şi care se ocupă cu legile generale de acţiune a agenţilor farmacologici, cu relaţiile structură-acţiune şi doză-efect.
- *farmacodinamia specială* are rolul de a explica acţiunea medicamentelor asupra diferitelor sisteme şi aparate;
- *farmacologia biochimică* este o disciplină de graniţă care se ocupă cu studiul substanţelor biologic active şi a modului lor de acţiune la nivel biochimic, subcelular. Ea înglobează conceptele de farmacologie moleculară, farmacologie atomică şi subatomică.

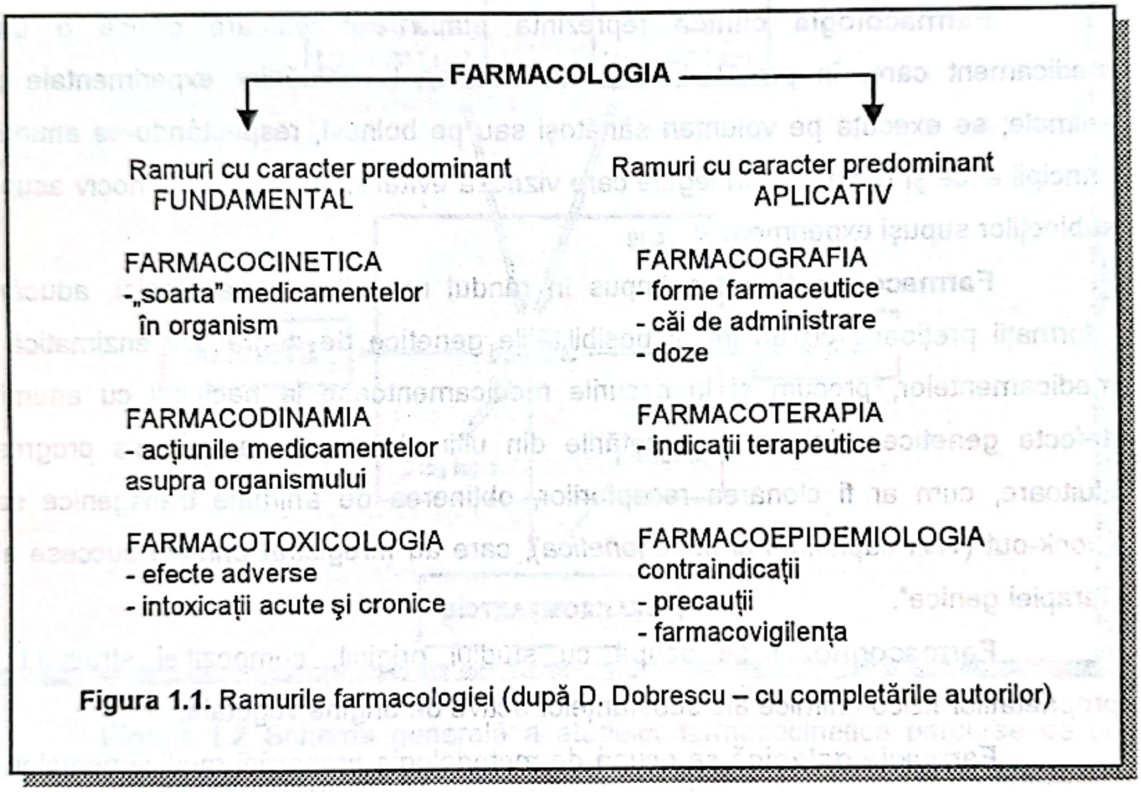


Figura 1.1. Ramurile farmacologiei (după D. Dobrescu – cu completările autorilor)

Farmacotoxicologia studiază manifestările produse de administrarea greşită sau accidentală a toxicelor şi de combaterea efectelor produse. Practic, orice medicament poate produce efecte toxice dacă este administrat în doză excesivă.

Farmacografia stabileşte regulile de prescriere a medicamentelor, plecând de la formele farmaceutice disponibile şi modul lor de administrare.

Farmacoterapia are ca obiect stabilirea condiţiilor în care un anumit medicament poate fi folosit în scopul prevenirii, vindecării sau ameliorării unei stări patologice.

Farmacoepidemiologia se referă la situaţiile restrictive în care anumite medicamente nu pot fi administrate la indivizi cu unele particularităţi de ordin

Scanned with OKEN Scanner

fiziologic sau patologic, deoarece le-ar putea fi dăunătoare. De asemenea, în sfera acestei ramuri intră şi măsurile de precauţie menite să evite sau să minimalizeze posibilele efecte nedorite ale medicamentelor. Farmacoepidemiologia include şi farmacovigilenţa. **Farmacovigilenţa** are ca obiect examinarea, înregistrarea, validarea şi evaluarea sistematică a reacţiilor adverse medicamentoase semnalate de către personalul medical care efectuează farmacoterapia.

Aceste şase ramuri principale ale farmacologiei coexistă şi sunt intricate cu alte ramuri care vin să completeze datele referitoare la medicament.

Dintre acestea menţionăm doar câteva.

Farmacologia clinică reprezintă etapa de evaluare clinică a unui medicament care, în prealabil, a trecut examenul evaluărilor experimentale pe animale; se execută pe voluntari sănătoşi sau pe bolnavi, respectându-se anumite principii etice şi reglementări legale care vizează evitarea oricărui efect nociv asupra subiecţilor supuşi experimentului.

Farmacogenetica s-a impus în rândul ramurilor farmacologiei, aducând informaţii preţioase cu privire la posibilităţile genetice de degradare enzimatică a medicamentelor, precum şi la riscurile medicamentoase la pacienţii cu anumite defecte genetice. Mai mult, cercetările din ultimul deceniu au permis progrese uluitoare, cum ar fi clonarea receptorilor, obţinerea de animale transgenice sau knock-out (vezi capitolul *Farmacogenetica*), care au înregistrat primele succese ale „terapiei genice".

Farmacognozia se ocupă cu studiul originii, compoziţiei structurii şi proprietăţilor fizico-chimice ale substanţelor active de origine vegetală.

Farmacia galenică se ocupă de metodologia preparării medicamentelor în farmacii şi îi interesează în special pe farmacişti.

Scanned with OKEN Scanner

1.2. NOȚIUNI DE FARMACOCINETICĂ

Orice medicament introdus în organism trece printr-o serie de etape, care cuprind absorbția, distribuția, metabolismul şi excreția sa, proces care, în totalitate, constituie **farmacocinetica** preparatului respectiv. Farmacocinetica serveşte drept fundament pentru stabilirea rațională a posologiei medicamentelor.

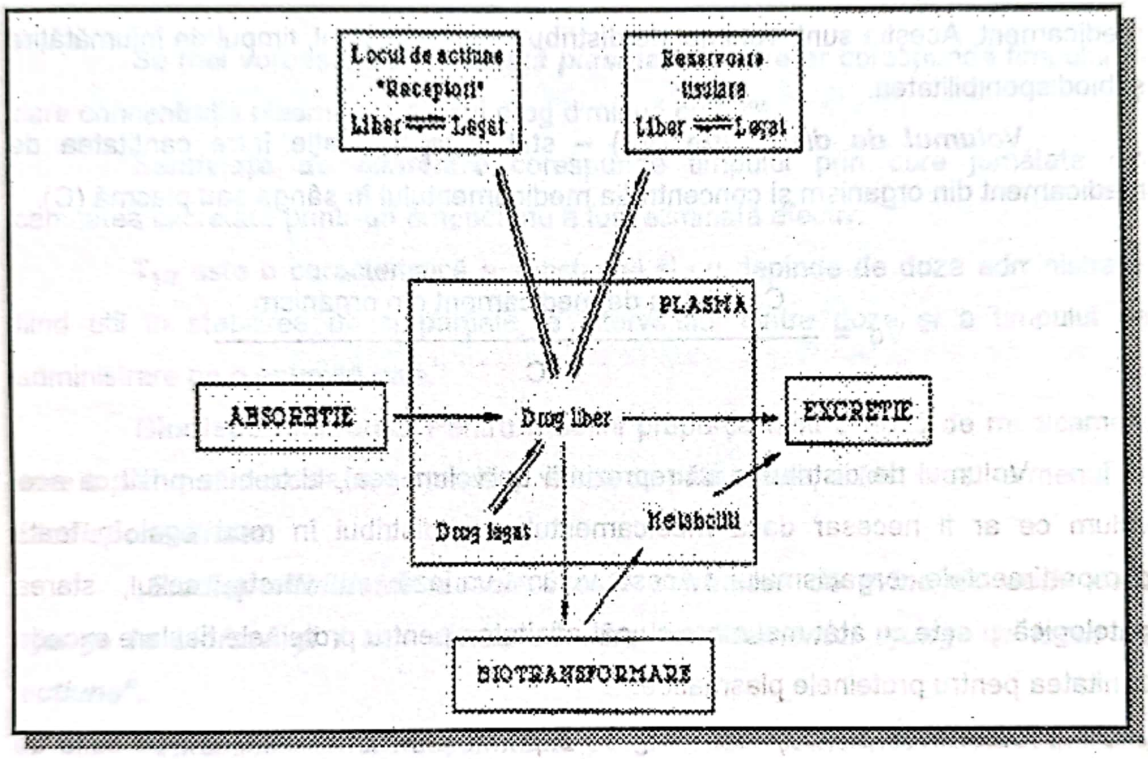


Figura 1.2 Schema generală a etapelor farmacocinetice parcurse de un medicament (drog)

Distribuția unui medicament sau a metaboliților săi activi la nivelul organului receptor depinde de trei factori principali:

1. Viteza şi nivelul de eliberare a substanței active din produsul farmaceutic şi absorbția consecutivă;
2. „Efectul primului pasaj", datorită căruia, în circulația sanguină ajunge numai o fracțiune intactă din medicamentul ce a fost absorbit la nivel gastrointestinal şi a trecut bariera hepatică, unde are loc o primă inactivare;

Scanned with OKEN Scanner

3. Procesul complex de legare cu proteinele plasmatice, de fixare tisulară, de repartiție în diferitele lichide din organism, de metabolizare şi de eliminare digestivă, urinară sau pulmonară.

1.2.1. Parametri farmacocinetici

Pentru o corectă ajustare a dozelor individuale în farmacoterapie, se utilizează unii parametri ce contribuie la o evaluare a farmacocineticii unui medicament. Aceştia sunt: volumul de distribuție, clearance-ul, timpul de înjumătățire şi biodisponibilitatea.

Volumul de distribuție (Vd) – stabileşte o relație între cantitatea de medicament din organism şi concentrația medicamentului în sânge sau plasmă (C).

$$Vd = \frac{\text{Cantitatea de medicament din organism}}{C}$$

Volumul de distribuție nu reprezintă un volum real, el trebuie privit ca acel volum ce ar fi necesar dacă medicamentul s-ar distribui în mod egal în toate compartimentele organismului. Acest volum variază cu vârsta, sexul, starea patologică şi este cu atât mai mare cu cât afinitatea pentru proteinele tisulare excede afinitatea pentru proteinele plasmatice.

Clearance-ul (CL) unui drog se exprimă prin ritmul eliminării pe căile de eliminare, în relație cu concentrația medicamentului în lichidul biologic (C).

$$CL = \frac{\text{Ritmul de eliminare}}{C}$$

Se utilizează în mod obişnuit exprimarea clearance-ului în sânge (CLb) sau în plasmă (CLp), dar se poate aprecia şi clearance-ul hepatic (când se urmăreşte „efectul primului pasaj" adică procentul de drog inactivat la prima trecere prin ficat). Cunoaşterea clearence-ului permite ajustarea dozelor pentru menținerea unui nivel terapeutic stabil (*steady-state*) în care cantitatea de medicament administrată este egală cu cea eliminată.

Scanned with OKEN Scanner

Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$ - timp de înjumătățire, semiviața agentului farmacologic) exprimă relația dintre cei doi parametri enunțați mai sus, considerându-se că este timpul în care o jumătate din substanța administrată a dispărut din organism. Se exprimă prin relația:

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693 \times Vd}{CL}$$

Se mai vorbeşte de ***semiviață plasmatică***, care ar corespunde timpului în care concentrația plasmatică a unui drog diminuă cu 50%.

Semiviața de eliminare corespunde timpului prin care jumătate din cantitatea excretată printr-un emonctoriu a fost eliminată efectiv.

$T_{1/2}$ este o caracteristică a substanței şi nu depinde de doza administrată, fiind util în stabilirea dozei parțiale, a intervalului dintre doze şi a timpului de administrare pe o anumită cale.

Biodisponibilitatea. Pentru a defini proporția dintr-o doză de medicament care a pătruns în circulația generală şi viteza de pătrundere, a fost creat termenul de ***biodisponibilitate.***

„Biodisponibilitatea absolută este cantitatea de principiu activ care ajunge în biofază şi / sau viteza cu care medicamentul ajunge la locul de acțiune".

În practică, nu este deocamdată posibil a se efectua măsurători în biofază, adică la nivelul receptorilor, pentru substanța activă.

Din acest motiv, se utilizează metoda de măsurare a cantității de substanță care ajunge în sânge şi, în acest caz, biodisponibilitatea se poate reformula drept *cantitatea de principiu activ nemodificat care ajunge în circulația generală după administrarea medicamentului experimentat în raport cu cea a unei forme farmaceutice standard.*

Criteriul practic care indică o biodisponibilitate adecvată este eficacitatea terapeutică şi, în limbajul clinic curent, există tendința ca **biodisponibilitatea să fie definită ca procentul de doză absorbită din totalul dozei administrate.**

Dacă, de regulă, se consideră esențial ca un medicament să se absoarbă în cantitate constantă, viteza cu care medicamentul ajunge în circulația generală (sau la locul de acțiune) este la fel de importantă. Pentru numeroase medicamente se poate

Scanned with OKEN Scanner

defini, de fapt, o zonă terapeutică a nivelurilor sangvine; peste această doză medicamentul devine toxic, sub această doză este ineficace. De aceea, chiar dacă, de exemplu din 3 forme medicamentoase A,B,C cantitatea absorbită este aceeaşi, cea care se va absorbi foarte repede va depăşi doza terapeutică şi va atinge nivelul toxic, iar cea care se va absorbi foarte lent nu va atinge nivelul terapeutic.

1.2.2. Modele farmacocinetice

Numeroase şi variate metode şi modele matematice au fost utilizate pentru a aprecia absorbția, repartiția în diverse compartimente, timpul de înjumătățire şi perioada de eliminare. Aceste modele farmacocinetice consideră teoretic organismul ca format din compartimente, separate prin bariere ce împiedică medicamentele să circule liber.

Transportul medicamentelor prin barierele dintre compartimente depinde de concentrația de agent activ prezentă în aceste compartimente. Se observă astfel că transportul, eliminarea şi metabolismul sunt procese limită în farmacocinetica medicamentului şi că desfaşurarea acestor procese depinde de natura barierei sau de capacitatea enzimatică a organismului considerat.

1.2.3. Absorbția şi distribuția medicamentelor

1.2.3.1. Trecerea prin membrana celulară

Este indubitabil că prima componentă celulară cu care drogul ia contact este membrana. Prin grupele chimice pe care le posedă, medicamentul este capabil să determine modificări ale suprafeței celulare, care se traduc prin schimbarea proprietăților acestei suprafețe. Conceptele de structură membranară sunt încă destul de discutate, dar în prezent predomină ipoteza unei membrane de tip mozaic, formată din aglomerări de proteine într-o masă de lipide.

Există următoarele posibilități de trecere a drogurilor prin membrană:

1. difuziunea printre substanțele membranei;
2. pătrunderea prin pori, regiuni polare sau discontinuități, care se pare că există într-un procent de aproximativ 1% din suprafața membranei;
3. transportul prin intermediul unui proces specific care implică o moleculă interpusă sau „transportor" (transport mediat). Acest tip de transport este, la

Scanned with OKEN Scanner

rândul său, de două categorii, în funcție de necesitățile de energie, şi anume:

a) procese care nu consumă energie metabolică (difuzie „favorizată" sau difuzie „facilitată");

b) procese care au loc împotriva gradientului de concentrație, fie prin cuplare directă la consumul de energie metabolică, fie prin intermediul altei molecule (transport activ).

1.2.3.1.1. Difuziunea drogurilor

Experimentele clasice ale lui Overton au relevat câteva caracteristici general valabile ale difuziunii medicamentelor prin membrane celulare. Din aceste experiențe autorul a tras următoarele concluzii:

- în compoziția membranei intră lipide;
- substanțele liposolubile pătrund prin membrane;
- substanțele insolubile în lipide nu trec membranele.

În urma acestor observații, s-a ajuns la coeficientul de partiție lipide /apă, care este dat de raportul concentrațiilor medicamentului în cele două faze. Se consideră că un medicament este solubil în lipide, când coeficientul său de partiție este mare. În afară de liposolubilitate, în absorbția unui medicament, este importantă şi starea sa ionică. Capacitatea acizilor sau bazelor slabe de a difuza prin membrană depinde de gradul de ionizare.

Substanțele ionizate au o foarte joasă solubilitate în lipide, astfel că trecerea lor prin membrane este neglijabilă (cu excepția situației în care intervine un sistem de transport mediat pentru acel medicament).

Un exemplu de medicamente care trec membrana prin difuziune este dat de anestezicele generale. La nivelul pulmonului, factorul limitant al trecerii prin membranele celulare este coeficientul de partiție aer/sânge. Concentrația unui anestezic volatil în creier este rapid egalată cu cea din sângele arterial, datorită vascularizației bogate a creierului.

1.2.3.1.2. Pătrunderea prin pori

Cercetările electronomicroscopice au arătat că diametrul unui por este de aproximativ 4Å, ceea ce va permite pătrunderea moleculelor care nu depăşesc 3 carboni lungime. Numai molecule mici, ca apa şi alcoolul, pot trece prin pori şi prezintă mai mult un interes teoretic decât unul practic.

Există, însă, în organism, la nivelul tubilor renali şi al glomerulilor, membrane ai căror pori pot atinge aproximativ 40Å în diametru. Prin astfel de pori pot

Scanned with OKEN Scanner

trece molecule mari, insolubile în lipide, unele medicamente, dar nu şi molecule de proteine (cea mai mică moleculă de albumină plasmatică are greutatea moleculară de 69.000 D fiind, deci, peste limita superioară de trecere prin aceşti pori). De aici se desprinde şi concluzia că, *dacă medicamentul este legat de proteine, el nu se mai poate elimina prin rinichi.*

1.2.3.1.3. Transportul mediat

Pentru a explica trecerea prin membrană a moleculelor mari, care sunt relativ insolubile în lipide, s-a oferit următoarea explicaţie: se admite că pe membrană ar exista molecule transportoare, care ar forma un complex cu molecula medicamentului. Acest complex traversează membrana şi eliberează molecula de pe partea cealaltă, după care „transportorul" revine la suprafaţă, reluând ciclul. Procesele de transport mediat au un număr de caracteristici de care ar trebui să se ţină seama, şi anume:

a) numărul de molecule transportoare este limitat, astfel că, la o concentraţie înaltă a drogului, se obţine o saturare a acestor transportori;
b) fiecare specie de transportor este specifică pentru un tip de substanţă;
c) în situaţia în care un transportor poate lega două substanţe, una va inhiba competitiv transportul celeilalte;
d) medicamentul poate fi transportat chiar împotriva unui gradient de concentraţie;
e) substanţele care inhibă metabolismul celular furnizor de energie pentru acest transport activ, vor inhiba indirect şi mişcarea ionilor sau moleculelor prin membrană.

Transportul mediat care are loc, în mod obişnuit, pentru substanţele naturale ale celulei, permite unor medicamente cu molecula chimic asemănătoare cu produşii naturali să folosească în mod competitiv aceste căi. De exemplu, unele medicamente anticanceroase – derivaţi pirimidinici – sunt transportate în celulele epiteliului intestinal, prin transport activ, de către aceiaşi transportori care transportă şi pirimidinele naturale: timina şi uracilul.

Pentru medicamentele care nu seamănă cu produşii naturali, se pare că există un dublu mecanism de transport pentru medicamentele cu grupări acide ionizate şi un altul, pentru medicamentele bazice ionizate.

Scanned with OKEN Scanner

Pinocitoza este o modalitate de transport activ rareori întâlnită în transportul medicamentelor.

1.2.3.2. Absorbția medicamentelor

Absorbția medicamentelor este variabilă în funcție de calea de administrare:

- *Din tractul gastro-intestinal.* Moleculele mici, neutre, solubile în apă, cum sunt alcoolul şi apa, sunt absorbite la nivel gastric. Restul moleculelor, care sunt baze slabe, sunt absorbite la nivel intestinal. Unele medicamente nu se absorb deloc şi exercită un efect local la nivelul intestinului. Absorbția este şi în funcție de alimentație (de momentul alimentar şi de interferențele alimentare).
- *Prin piele şi mucoase.* Absorbția prin piele este dificilă, din cauza barierei de celule cheratinizate. Se utilizează, mai ales, pentru acțiunea locală (antipruriginoasă, astringentă, cheratoplastică sau cheratolitică, antifungică, antimicrobiană, antiinflamatoare).

Recent, au fost puse la punct *sistemele transdermale,* astfel concepute încât să faciliteze trecerea prin piele relativ constant, pentru o perioadă mai lungă (minimum 24 ore), a unor substanțe active ce acționează sistemic.

Astfel de sisteme (TTS) sunt, de exemplu, cele pentru administrarea nitroglicerinei, a unor hormoni sau analgezice (fentanyl).

Multe medicamente sunt, însă, bine absorbite la nivelul mucoasei nazale (ex. pulbere de retrohipofiză), bucale (ex. nitroglicerina), rectale (are ca avantaj faptul că evită în mare măsură bariera hepatică, medicamentele pătrunzând direct în teritoriul cav inferior), genitale (hormoni) şi oculare (coliruri, unguente, ocusert).

- *Pe cale pulmonară.* Medicamentele se pot administra la acest nivel pentru acțiune generală (gazele anestezice) sau, sub formă de aerosoli, pentru acțiune locală.
- *De la locul injectării.* Viteza de absorbție de la locul de injectare (subcutanat sau intramuscular) este proporțională cu solubilitatea în apă a substanței respective. Deoarece uneori se doreşte întârzierea difuziunii, s-au conceput şi realizat complexe medicamentoase greu difuzabile, cum este, de exemplu, protamin-zinc insulina. Administrarea intravenoasă nu pune problema absorbției, deoarece medicamentul este introdus direct în torentul circulator.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.3.3. Transportul şi distribuţia

Odată absorbit, medicamentul poate circula fie liber în plasmă, fie fixat în mod reversibil pe albuminele plasmatice. Din acest **biorezervor,** medicamentul se eliberează fracţionat, acţionând numai în stare liberă. Substanţele liposolubile, acide şi cu greutate moleculară mică au tendinţa de a se fixa mai uşor.

Medicamentul fixat nu poate fi eliminat prin rinichi şi nici nu trece bariera hematoencefalică sau placentară. Uneori, această combinaţie poate avea şi efecte neplăcute, de exemplu, în cazul sulfamidelor, care dezlocuiesc bilirubina de pe proteinele plasmatice şi accentuează icterul noului născut.

Distribuţia în organism a medicamentelor poate fi uniformă sau selectivă pentru anumite compartimente.

În sistemul nervos central – medicamentele pătrund cu mai mare dificultate, datorită aşa numitei bariere hematoencefalice, caracterizată printr-un spaţiu interstiţial limitat şi o mare bogăţie de celule gliale care căptuşesc peretele capilar în exterior. Substanţele liposolubile difuzează mai uşor în SNC.

În ţesutul adipos sau alte locuri de depozit. Medicamentele liposolubile se acumulează în concentraţii înalte în ţesutul adipos (ex. tiopentalul). Metalele grele se concentrează în oase, vitamina B12 în ficat etc.

La locurile de excreţie şi metabolism. Medicamentele hidrosolubile se acumulează mai repede la locurile de metabolizare şi excreţie: în ficat, dacă acesta este locul de biotransformare, în conţinutul intestinal, dacă se secretă în bilă, în rinichi, dacă metaboliţii se concentrează la nivelul tubilor renali.

Placenta prezintă o imensă suprafaţă de schimb şi o barieră (relativ permeabilă) în calea unor medicamente. Analgezicele, hipnoticele, narcoticele, hormonii şi antibioticele trec în circulaţia fetală, fapt de care trebuie să se ţină seama (influenţa asupra centrului respirator, acţiuni teratogene etc.) când se administrează medicamente mamei.

Distribuţia în lapte. Deoarece laptele este ceva mai acid decât plasma, medicamentele bazice se vor concentra cu predilecţie în lapte (ex. penicilina, streptomicina). În lapte pot trece şi alte toxice, precum alcoolul, nicotina, bromurile, heroina.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.4. Particularități farmacocinetice în perioada graviditățiI

Absorbția medicamentelor în perioada graviditățiI relevă următoarele particularități:

- o evacuare mai lentă a stomacului, care atinge maximul în timpul travaliului. Acest fenomen este direct legat de graviditate şi se accentuează la administrarea de derivați opioizi. Concluzia practică ce se desprinde de aici este că, pentru a se obține un efect rapid în timpul travaliului, medicamentele nu se vor da per os, ci parenteral;
- la nivelul intestinului, absorbția nu pare a fi modificată decât dacă gravida utilizează antiacide, care pot interfera cu absorbția unor substanțe active administrate concomitent;
- refuzul de a-şi administra medicația este adesea întâlnit, deoarece multe gravide consideră că medicamentele dăunează fătului; acest lucru este perfect valabil pentru medicația banală, dar sunt şi cazuri când medicația este absolut necesară (ex. anticoagulante, antiepileptice). Este datoria medicului să convingă pacienta de necesitatea reală a efectuării tratamentului în aceste situații.

Distribuția medicamentelor suferă modificări ca urmare a alterării semnificative a doi parametri fiziologici în graviditate, şi anume: creşterea volumului plasmatic (până la 30%) şi o scădere a concentrației proteinelor plasmatice. Creşterea cantității totale de apă din corp apare şi ca urmare a creşterii în volum a unor organe ca uterul, glandele mamare, dar şi a produsului de concepție.

Toate aceste schimbări tind să crească volumul de lichid în care se realizează distribuția substanței active. Acest fapt are drept consecință o creştere a timpului de înjumătățire a substanței administrate, deoarece va fi necesar un timp mai lung pentru organele de eliminare pentru a epura volume mai mari de lichid.

Pe de altă parte, majoritatea medicamentelor sunt transportate în sânge după legarea de proteinele plasmatice. Deoarece în prima jumătate a sarcinii concentrația albuminelor plasmatice înregistrează o diminuare semnificativă, scade şi capacitatea de legare a medicamentului de către un anume volum plasmatic, ceea ce are drept consecință trecerea în circulație a unei mari cantități de substanță activă liberă care poate genera efecte adverse. Acest fapt este în mod deosebit valabil pentru anticoagulante şi benzodiazepine.

Excreția medicamentelor este dependentă de fluxul plasmatic şi de rata filtrării glomerulare. În timpul graviditățiI, fluxul se dublează, iar rata creşte cu

Scanned with OKEN Scanner

aproximativ 70%. Ca urmare a acestor modificări, se citează creşterea eliminării medicamentelor dependente de excreţia renală, cum ar fi de exemplu gentamicina şi cefalexina. Există, de asemenea, date care atestă o eliminare mai rapidă şi a unor medicamente de tipul digoxinei şi ampicilinei.

1.2.5. Biotransformările medicamentelor

Procesul de biotransformare constă, de obicei, în reducerea până la dispariţie a activităţii medicamentului şi grăbirea eliminării sale prin variate procese biochimice.

Biotransformarea poate modifica efectele unui medicament în unul din următoarele moduri:

1. Formând un metabolit inactiv dintr-un medicament activ.
2. Formând un metabolit activ dintr-un medicament iniţial inactiv.
3. Formând un metabolit activ dintr-un medicament iniţial activ.
4. Formând un metabolit toxic dintr-un medicament iniţial netoxic (de ex., transformarea unui procent de fenacetină în anilină care dă methemoglobinemie).

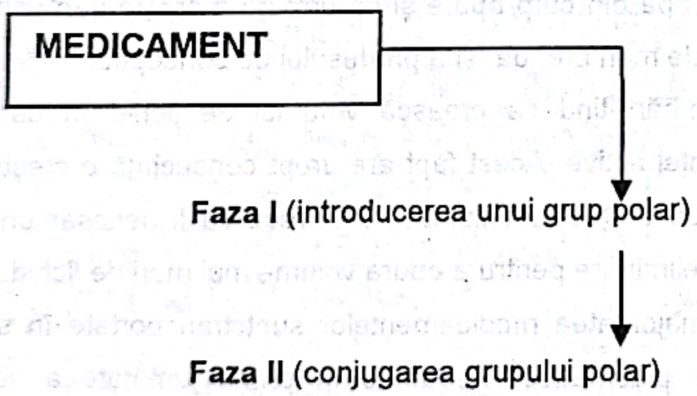


Figura 1.3. Biotransformările medicamentelor

În faza I, metabolismul implică un sistem enzimatic de oxidare cu funcţii mixte care, prin acţiunea sa, măreşte solubilitatea în apă a medicamentelor, facilitând printre altele şi eliminarea renală. Un rol important în oxidările microzomale revine citocromilor P_{450}, hemoproteine cu rol în obţinerea de oxigen activ necesar oxidării

Scanned with OKEN Scanner

multor medicamente. Forma oxidată a acestui citocrom este redusă de NADPH-citocrom P_{450} reductaza.

Biotransformările au loc la diferite nivele în organism, dar majoritatea lor se petrec la nivelul microzomilor celulelor hepatice. În microzomi se găsesc enzimele care metabolizează majoritatea medicamentelor ce pătrund în celulă.

La acest nivel, au loc următoarele procese de metabolizare:

1. hidroxilări (de ex., trecerea anilinei în paraaminofenol);
2. dezaminări (trecerea amfetaminei în fenilcetonă);
3. dezalchilări (dezalchilarea morfinei la normorfină);
4. oxidări (oxidarea alcoolului etilic);
5. dehalogenări (dehalogenarea halotanului);
6. reduceri (reducerea cloramfenicolului);
7. conjugări (ex. glucurono- şi sulfoconjugare);
8. metilări (cu ajutorul sistemului adenozil-metionină);
9. acetilări (ex. acetilarea sulfamidelor);
10. conjugarea cu aminoacizii;
11. conjugarea cu glutation (metabolizarea clorbenzenului).

Se cunosc astăzi mai mult de 200 substanțe (fenobarbitalul, rifampicina, etc.) care administrate la animale, cresc activitatea enzimelor microzomale şi astfel scad durata şi intensitatea acțiunii acestor substanțe şi a altor substanțe administrate concomitent. Procesul este cunoscut sub denumirea de **inducție enzimatică.**

Metabolizarea drogurilor stereoselective

Mulți compuşi există în două configurații opuse (medicamente chiralice). Aceşti enantiomeri pot avea efecte biologice diferite şi pot fi, de asemenea, metabolizați diferit (ex. levo-ibuprofenul inhibă sinteza de prostaglandine, pe când dextroizomerul nu).

Deoarece numeroase medicamente sunt, de fapt, amestecuri racemice (proporții egale din fiecare stereoizomer), apare posibilitatea ca numai jumătate din doza administrată să fie activă. Din acest motiv, există tendința de preparare a medicamentelor formate numai din stereoizomerul activ.

1.2.6. Excreția medicamentelor din organism

Medicamentele, fie că au suferit sau nu procesul de biotransformare, sunt eliminate din organism pe mai multe căi, cea mai importantă fiind calea renală.

Scanned with OKEN Scanner

Pe această cale, medicamentele se elimină prin filtrare glomerulară, substanțele care circulă liber în plasmă având o eliminare mai rapidă față de cele care circulă legate. Medicamentele care sunt baze slabe se elimină mai intens când urina este mai acidă. Alcalinizarea urinei grăbeşte, însă, eliminarea substanțelor medicamentoase care sunt slab acide, aşa cum sunt, de exemplu, sulfamidele şi acidul salicilic.

Unele medicamente se elimină şi prin procese de transport activ, la nivelul tubilor renali, ca de exemplu penicilina şi PAS. Insuficiența renală inaparentă clinic, ca şi cea manifestă, pot determina creşterea anormală a nivelelor medicamentului în sânge, prin întârzierea eliminării sale, ceea ce poate genera efecte adverse.

Calea digestivă constituie o cale de eliminare pentru unele medicamente.

Astfel, prin salivă, se pot elimina medicamente ca bromurile, chinina, metalele grele şi unii alcaloizi. La nivelul intestinului gros, care constituie calea de eliminare a medicamentelor insolubile, se pot observa şi unele medicamente care se elimină prin mucoasa intestinală (de exemplu, morfina). Unele substanțe acumulate la nivel hepatic se elimină în bilă, unde se concentrează, de aici trec prin intestin, de unde pot fi reabsorbite (***ciclul enterohepatic***) sau distruse. Pe cale pulmonară, se elimină anestezicele gazoase, alcoolul, eucaliptolul şi altele. Există şi posibilitatea eliminării unor medicamente la nivelul pielii, prin transpirație (ex. iodurile, ureea) şi la nivelul fanerelor (mercurul şi arsenicul). Prin glanda mamară, se elimină o serie de medicamente care pot constitui toxice pentru sugari (ex. alcoolul, nicotina, chinina, mercurul, etc.).

Scanned with OKEN Scanner

1.3. NOȚIUNI DE FARMACODINAMIE

În urma contactului dintre medicament şi organism se declanşează fenomene fizice (mai rar) sau fenomene biochimice (mai frecvent), a căror desfăşurare depinde de sensul, viteza, intensitatea, durata, tipul şi locul de acțiune al medicamentului. Sensul acțiunii farmacodinamice poate fi de amplificare sau de deprimare a proceselor şi fenomenelor de reglare fiziologică, deoarece trebuie reținut faptul că medicamentele nu creează funcții noi în organism. Deprimarea unei funcții se poate obține fie direct (de ex., blocarea joncțiunii neuromusculare de către curara), fie prin stimulare excesivă cu epuizarea ulterioară a rezervelor funcționale (de ex., acțiunea rezerpinei asupra veziculelor de mediator în terminațiile nervoase adrenergice). Stimularea unei funcții poate avea loc prin amplificarea unei funcții moderate a celulei (de ex., creşterea excitabilității medulare prin stricnină) sau poate avea un efect brutal, iritant, exacerbând o serie de funcții nespecializate ale celulei (de ex. substanțele inflamatoare). Sensul acțiunii farmacodinamice este valabil atât în condiții normale, cât şi patologice. Trebuie reținut faptul că starea normală se restabileşte ca rezultat al proceselor naturale, şi nu prin acțiunea directă propriu-zisă a medicamentului.

Durata acțiunii unui medicament se apreciază prin calcularea **timpului de înjumătățire** în sânge, adică timpul în care se menține în organism o jumătate din doza administrată. Acest timp poate varia de la câteva minute la câțiva ani. De exemplu, papaverina are o semiviață biologică de 100 de minute, iar fenilbutazona de 72 de zile.

Intensitatea acțiunii depinde, în primul rând, de doză.

Tipul de acțiune a medicamentului cuprinde mai multe aspecte şi anume:

- acțiune **principală,** care are o intensitate anumită şi pentru care medicamentul este utilizat în terapeutică;
- acțiune **secundară**, care este, de obicei, de intensitate mai slabă şi care poate fi utilă (de ex., acțiunea euforizantă a glucocorticoizilor) sau adversă (de ex., midriaza şi uscăciunea gurii după atropină);
- acțiune **locală** (pe tegumente sau în tubul digestiv);
- acțiune **generală**, care apare după absorbție;
- acțiune **reversibilă**, care durează până la eliminarea sau inactivarea medicamentului;

Scanned with OKEN Scanner

acțiune **ireversibilă**.

1.3.1. Locul acțiunii medicamentelor

În cadrul caracteristicilor acțiunii farmacodinamice, un rol de seamă revine locului de acțiune a medicamentului în organism. Această acțiune poate fi evidențiată la nivelul întregului organism (acțiuni descrise de farmacologia clasică) sau la nivel celular şi molecular (acțiuni descrise de farmacologia biochimică).

Dacă se studiază mecanismul prin care moleculele unui medicament îşi exercită influența asupra funcțiilor fiziologice, se observă că la locul de acțiune se manifestă grade diferite de specificitate. Există medicamente care acționează nespecific, producând acțiunile la concentrații înalte (de ex. anestezicele generale). Totuşi, majoritatea medicamentelor folosite în terapeutică îşi exercită acțiunea la doze mici, realizând efecte farmacobiochimice în urma interacțiunii cu locuri „specializate" din țesuturi, reprezentate prin macromolecule. În urma interacțiunii medicamentului cu aceste locuri se declanşează o reacție în lanț care, în final, duce la apariția efectului farmacologic. Locul „specializat" din țesut a fost numit **receptor**.

Acest termen se atribuie, de regulă, acelei componente tisulare care îndeplineşte următoarele criterii:

1. Un receptor este o macromoleculă purtătoare de locuri cu proprietăți de recunoaştere chimică pentru o moleculă endogenă sau pentru un anume xenobiotic;
2. Specificitatea locurilor de pe macromoleculele receptoare, pentru o anume moleculă endogenă, este determinată genetic, iar macromolecula receptor are o funcție genetic determinată;
3. Legarea cu o moleculă endogenă sau cu un xenobiotic trebuie să determine modificări specifice în starea receptorului (numit „stimul"), modificări care să genereze un lanț de evenimente metabolice şi care se vor finaliza într-un răspuns;
4. Inițierea răspunsului în urma legării de receptor nu depinde de regulă de formarea sau desfacerea unor legături covalente cu agonistul.

Deci, pentru a caracteriza un receptor este necesar a cunoaşte:

- molecula endogenă sau xenobioticul care acționează asupra sa;
- țesutul specific „țintă", asupra căruia se acționează;
- tipul de răspuns obținut.

Scanned with OKEN Scanner

Capacitatea unei molecule endogene sau a unui medicament de a se combina cu un receptor, a fost numită **afinitate**, în timp ce proprietatea de a produce un răspuns consecutiv ocupării receptorului a fost definită ca **eficacitate** sau **activitate intrinsecă**. Noțiunile de afinitate şi eficacitate s-au dovedit utile în diferențierea acțiunilor „agoniste", „parțial agoniste" şi „antagoniste" față de receptori, noțiuni care vor fi explicate ulterior. Introducerea unui medicament în organism nu implică în mod necesar combinarea tuturor moleculelor sale cu receptori specifici.

Medicamentul se mai fixează şi pe alte locuri în țesuturi, fără a declanşa vreun efect.

Aceste locuri au fost numite receptori „muți".

Din informațiile acumulate până în prezent, s-a dovedit existența mai multor tipuri de receptori. Deosebim, astfel, după localizare:

a) receptori membranari;
b) receptori citoplasmatici;
c) receptori nucleari.

O clasificare exactă a receptorilor este dificil de făcut, având în vedere cunoştințele noastre incomplete despre natura receptorilor. Totuşi, pentru găsirea unui limbaj comun în literatura ştiințifică, se foloseşte fie clasificarea după agonişti (receptori „muscarinic", receptor „nicotinic"), fie cea care are în vedere efectele antagoniştilor şi care este considerată mai exactă. În ultimele decenii, o comisie internațională de farmacologi se ocupă de caracterizarea şi clasificarea receptorilor, oferind indicații asupra modului în care se caracterizează şi se denumesc receptorii cunoscuți sau recent descoperiți. Se cunosc aproximativ 900 de receptori şi se estimează că în următorii zece ani vor fi identificați câteva mii.

1.3.2. Interacțiunea medicament - receptor

Multe dintre presupusele evenimente ale acestei interacțiuni sunt rezultatul unor laborioase calcule matematice şi mai puțin al unor date experimentale.

Medicamentul care prezintă afinitate față de un anumit receptor (prin *afinitate înțelegând posibilitatea fixării medicamentului, cu formarea unui complex)* determină, în urma fixării, o anumită *activitate intrinsecă* care este, de fapt, capacitatea medicamentului de a produce o rearanjare a macromoleculei receptorului prin transfer de forțe, de radicali sau prin modificări de configurație. Această rearanjare permite apoi declanşarea altor modificări cum ar fi, de exemplu, deschiderea porilor, transferul de sarcini sau activarea enzimatică.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele care interacționează cu receptorii prevenind exercitarea acțiunii unui agonist au fost numite *antagoniști farmacologici specifici.* ***Antagonismul*** poate fi **competitiv** când competiția se desfășoară pentru locul de afinitate al receptorului și în acest caz creșterea progresivă a concentrației antagonistului inhibă răspunsul dat de agonist și invers.

În afara antagonismului competitiv discutat, care presupune reversibilitatea complexului medicament-receptor, există și substanțe care formează legături stabile cu receptorii, determinând o blocare a acestora.

Acest tip de antagonism a fost numit **antagonism competitiv ireversibil** și este folosit de farmacologi ca instrument de lucru în cercetările de izolare a receptorilor.

Antagonismul necompetitiv. Antagoniștii necompetitivi previn exercitarea efectelor de către agoniști prin combinarea cu un loc, altul decât locul activ de pe receptor.

Antagonismul parțial (dualism competitiv). Se întâlnesc situații în care două medicamente sunt administrate simultan și acționează asupra aceluiași receptor, dar diferă doar prin activitatea lor intrinsecă. Un exemplu este oferit de către antagoniștii morfinei, nalorfina și levalorfanul, care au o astfel de acțiune.

Antagonismul multiplu. Se folosește termenul de antagonism multiplu pentru acele substanțe care pot exercita concomitent o varietate de acțiuni ca: parțial agonist, antagonism competitiv și antagonism necompetitiv.

Agonism-antagonism. Sunt substanțe ce pot avea o acțiune de stimulare asupra unui anumit tip de receptor și de inhibare asupra altui tip de receptor, din aceeași familie de receptori (ex. receptori opioizi).

Producerea răspunsului farmacologic

În funcție de consecințele legării unui agent farmacologic cu receptorul, putem deosebi:

- Receptori ionotropi – legarea duce la deschiderea sau închiderea unui canal ionic legat de receptor;
- Receptori metabotropi - în urma combinației agonistului cu receptorul, se formează complexul medicament-receptor, care, activându-se, acționează asupra unei molecule de substrat pe care o transformă în produs. Produsul este cel care poate determina efectul farmacologic fie direct, fie declanșând o altă serie de etape

Scanned with OKEN Scanner

biochimice (de ex., sub acțiunea adrenalinei, în urma activării complexului adrenalină -receptor β adrenergic, este stimulată adenilciclaza (via proteina G), care transformă ATP-ul în ciclic AMP care, la rândul său, printr-o serie de reacții enzimatice, duce, în final, la efectul glicogenolitic).

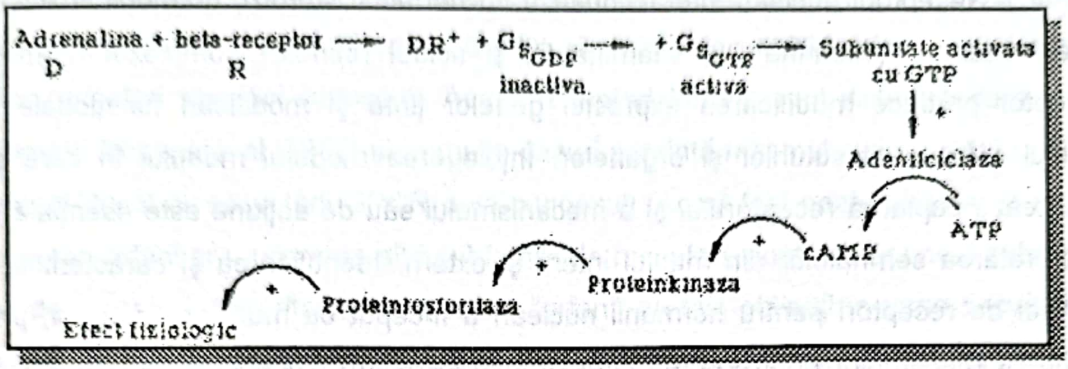


Figura 1.4. Sistemul proteine G – adenilciclază - cAMP

În interacțiunea dintre medicament şi receptor intervin o serie de factori, dintre care menționăm: factorii energetici, pH-ul şi tipul de legătură medicament-receptor. Majoritatea medicamentelor acționează reversibil la nivelul receptorilor, legătura drog-receptor fiind relativ uşor disociabilă. Pentru acest tip de legături se consideră că energia trebuie să fie de cel mult 10 Kcal /mol sau în jurul acestei cifre.

Se poate considera că *relația structură - acțiune* se poate desfăşura în următoarele trei variante:

1. Structură asemănătoare – acțiune asemănătoare (de ex. glicozizii cardiaci care au comun nucleul ciclopentanoperhidrofenantrenic vor avea cu toții acțiune asemănătoare asupra funcțiilor cardiace);
2. Structură asemănătoare – acțiune diferită (de exemplu, noradrenalina levogiră este activă, iar forma dextrogiră este inactivă);
3. Structură diferită dar acțiuni asemănătoare (de ex. anestezicele generale, care diferă mult între ele ca structură chimică, dar oferă aceeaşi acțiune - somnul anestezic).

1.3.3. Receptorii "orfani". Abordarea clasică şi modernă în receptorologie.

Un număr mare de substanțe chimice descoperite în mediu îşi exercită efectele la nivelul celulei prin interacțiune cu molecule receptor specifice . Receptorii

Scanned with OKEN Scanner

sunt proteine celulare cu o afinitate înaltă şi specifică de legare a moleculelor efectoare (liganzi). Această legătură are ca rezultat un răspuns funcțional şi producerea unei modificări electrofiziologice sau metabolice în funcție de cuplarea cu un receptor *ionotrop*, respectiv *metabotrop*.

Receptorii nucleari interacționează cu hormonii steroizi, hormonii tiroidieni, unele vitamine (vitamina D3, vitamina E) şi acidul retinoic. Complexul hormon-receptor produce modificarea expresiei genelor țintă şi modificări funcționale la nivelul celulelor, țesuturilor şi organelor. Înțelegerea modului modului în care se realizează cuplarea receptorului şi a mecanismului său de acțiune este esențială în interpretarea semnalelor din mediul intern şi extern. Identificarea şi caracterizarea familiei de receptori pentru hormonii nucleari a început cu mulți ani în urmă, prin clonarea receptorilor pentru hormonul estrogen şi pentru glucocorticoizi. De atunci, mulți membri ai acestei familii au fost identificați, iar la cei la care nu se cunoşteau liganzii s-au numit **receptori "orfani".**

Receptorii cuplați cu proteina G *(G protein-coupled receptors, GPCR)* constituie cea mai mare clasă de receptori ai celulelor de suprafață, reprezentând astfel veriga primară prin intermediul căreia celulele preiau şi reacționează la informațiile din mediul exterior. Totodată această familie de receptori poate constitui punctul de plecare esențial pentru descoperirea unor noi medicamente cu eventuală aplicabilitate în terapie. Aceşti receptori sunt activați de o varietate de semnale extracelulare, incluzând: amine biogene, hormoni, neuropeptide, chemokine, mediatori şi chiar proteaze, precum trombina. GPCR transmit aceste semnale de-a lungul membranei, prin interacțiune cu proteine G heterotrimerice, producând activarea intracelulară a adenilatciclazei (cu creşterea AMPc), a fosfolipazei C şi a calciului. GPCR reprezintă receptorii fundamentali pentru perceperea senzației luminoase, a gustului şi a mirosului. Secvența caracteristică familiei de receptori GPCR este reprezentată de 7 regiuni hidrofobe distincte, fiecare formată din 20-30 de aminoacizi, aceasta constituind porțiunea transmembranară a acestor proteine integrate în membrană. Numele alternativ pentru această familie este de "receptor 7 TM".

Secvența cheie este prezentă, însă, în subfamiliile de receptori care sunt înrudite filogenetic, această secvență fiind foarte utilă pentru clasificarea membrilor descoperiți de curând. De la prima clonare a GPCR, cu mai bine de 10 ani în urmă, au fost selectați peste o mie de membri ai acestei familii de receptori, dintr-o varietate de specii diferite. Această familie de receptori include peste 160 de subspecii

Scanned with OKEN Scanner

distincte de receptori umani, la care se cunoşte ligandul natural, precum şi peste 100 de secvenţe de receptori derivaţi din cei umani, pentru care ligandul urmează să fie identificat.

Secvenţele caracteristice care sunt prezente la aceşti receptori pe care îi numim receptori "orfani" îi plasează ferm în cadrul familiei GPCR. Totuşi aceşti receptori prezintă în proporţie de sub 40% şi multe secvenţe identice cu secvenţele altor receptori specifici cunoscuţi. Aceşti receptori "orfani" sunt distribuiţi cam în tot arborele filogenetic al GPCR şi în multe cazuri prezintă mai multe similitudini unul cu celălalt decât cu receptorii GPCR deja cunoscuţi. Acest fapt poate sugera că aceşti receptori orfani ar reprezenta alte subfamilii de receptori, poate chiar unele subfamilii noi de receptori. Majoritatea receptorilor "orfani" au fost obţinuţi în urma secvenţierii pe scară largă a ADN-ului şi, deoarece analiza structurilor genomice este în continuă defăşurare, corespunzător va creşte şi numărul receptorilor "orfani" identificaţi din bazele de date conţinând secvenţe ale ADN. Există controverse serioase în ceea ce priveşte numărul total de GPCR care se găsesc în genomul uman, iar estimările variază între 400 şi 5000.

Farmacologia clasică şi farmacologia "inversă"

Pentru descrierea receptorilor "orfani" s-a încercat o abordare farmacologică "inversă", alături de metoda abordării clasice.

Abordarea clasică a fost iniţiată, din punct de vedere istoric de descoperirea unei anumite activităţi biologice, apoi s-a realizat identificarea ligandului corespunzător, care intervine în desfăşurarea acestui proces. Ulterior s-a studiat amănunţit acest ligand şi prin intermediul său s-a stabilit rolul fiziologic şi farmacologic al ţesutului respectiv. Cu ajutorul ligandului s-a clonat receptorul corespunzător şi pornind de la acesta s-au descoperit medicamente noi, cu acţiune la acest nivel.

Abordarea "inversă" porneşte de la studierea unui receptor "orfan" nou identificat, ale cărui funcţii nu sunt însă cunoscute, receptor utilizat pentru identificarea ulterioară a ligandului corespunzător. Acesta e folosit apoi pentru determinarea rolului biologic şi fiziopatologic al receptorului, în paralel cu caracterizarea sa biologică, ce are ca scop descoperirea unor substanţe cu efect de agonist sau antagonist. Acestea vor fi utile în continuare pentru determinarea importanţei terapeutice a receptorului respectiv şi pentru obţinerea de noi medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

1.3.4. Factorii care influențează acțiunea medicamentelor în organism

Ajuns în organism, medicamentul își exercită efectul terapeutic sau toxic în funcție de mai mulți factori, după cum urmează.

Doza este cantitatea de agent farmacologic care produce un anumit răspuns din partea organismului. Doza se poate exprima global, iar când se administrează la copii mici se raportează la greutatea (doză/ kilogram corp) sau la suprafața corporală. În general, pentru exprimarea dozelor se utilizează unitățile de măsură ale sistemului C.G.S. Se mai utilizează pentru unele medicamente netoxice măsuri aproximative ca linguriță, paharul etc. În situația în care medicamentele nu sunt complet purificate, stabilirea cantității se face prin standardizare biologică (de ex., antibioticele și unii hormoni sunt măsurați în unități internaționale, determinate prin metode biologice de apreciere). În urma studiului farmacologic al relațiilor dintre doză și efect se pot stabili o serie de tipuri de doze cu importanță experimentală, și anume:

- Doza medie eficace sau DE_{50}, care este cantitatea de medicament care, la o specie animală, provoacă efectul farmacologic urmărit la 50% din animale;
- Doza letală medie – DL_{50} este doza de medicament care, administrată unei specii animale, omoară 50% din animalele de experiență;
- Doza letală absolută - DL_{100} este doza care omoară toate animalele de experiență din lotul luat în lucru.

Este deosebit de important raportul dintre DL_{50} și DE_{50} numit ***indice terapeutic.*** Pentru ca un medicament să poată fi utilizat, valoarea indicelui său terapeutic trebuie să fie peste 10.

Trebuie de remarcat că în ultimii ani s-a precizat că DL_{50} nu este o valoare absolută, ea variind foarte mult în funcție de momentul injectării (efect cronobiologic). De aceea se preferă ritmul palierelor de tip:

- toxicitate foarte mare
- toxicitate mare
- toxicitate medie
- toxicitate mică
- lipsit de toxicitate

Scanned with OKEN Scanner

Atunci când din motive obiective nu se poate determina doza letală se utilizează DMT – doza maximă tolerată, adică doza cea mai mare ce poate fi administrată la un animal fără a determina efect letal.

În utilizarea clinică a medicamentelor se întâlneşte doza ***parţială*** (doza administrată o dată individului), doza pentru 24 de ore – ***pro die*** – (este suma dozelor parţiale din 24 de ore) şi doza ***totală*** care cuprinde suma dozelor parţiale de pe durata unui întreg tratament.

Doza minimă terapeutică este constituită de cea mai mică cantitate de medicament care provoacă un efect terapeutic, în timp ce **doza maximă terapeutică** este cantitatea maximă de agent farmacologic ce poate da efecte terapeutice, fără a provoca efecte toxice. Diferenţa dintre aceste două doze este numită ***latitudine terapeutică.***

Doza care depăşeşte efectul terapeutic şi la care apar fenomene secundare ce primejduiesc funcţiile diverselor organe sau chiar organismul întreg este ***doza toxică.***

Doza pentru copii. Particularităţile fiziologice ale organismului copilului, conţinutul diferit în apă şi volumul de distribuţie diferit fac deosebit de dificilă alegerea corectă a dozei pentru copil. Se recomandă ca dozarea medicamentelor în pediatrie să se facă, nu în funcţie de greutatea corporală, ci în funcţie de suprafaţa corporală, calcul care se face folosind nomograme special concepute în acest scop.

Aceste formule se întrebuinţează, în general, pentru calcularea dozei terapeutice a medicamentelor noi introduse în pediatrie. Totuşi, experienţa a arătat că se pot produce abateri nespecifice legate de insuficienţa enzimatică pentru anumite reacţii de metabolizare din partea copilului mic (de ex., accidentele observate la cloramfenicol, când a fost administrat la noi născuţi).

Greutatea corporală. Substanţele liposolubile, care se vor acumula în ţesutul adipos, trebuie administrate, de regulă, în cantităţi mai mari.

Sexul. Cercetările au ilustrat deosebiri în metabolizarea şi amplitudinea efectului medicamentelor în funcţie de sex. Astfel, de exemplu, morfina are o acţiune excitantă mai puternică la sexul feminin. De asemenea, acţiunea substanţelor analgezice antipiretice de tipul aspirinei este mai puternică la femeie decât la bărbat.

Vârsta influenţează sensibil acţiunea medicamentelor la copii. Bătrânii pot prezenta, datorită modificărilor degenerative ale organismului lor, reacţii deosebite la medicamente. Detoxifierea în ficat a medicamentelor este mai redusă, numărul de

Scanned with OKEN Scanner

neuroni este sensibil mai mic. De aceea, barbituricele nu reuşesc întotdeauna să-i calmeze pe bătrâni care, însă, tolerează mai bine alcoolul şi morfina.

1.3.5. Reactivitatea individuală la medicamente

Practica farmacoterapiei a demonstrat indubitabil faptul că un medicament administrat în doze egale la diferiţi indivizi, chiar în condiţii asemănătoare, nu provoacă întotdeauna efecte similare. Acest fapt se datorează reactivităţii deosebite a organismului uman faţă de acţiunea medicamentelor. Printre modificările particulare care pot apare citãm:

- **toleranţa** este consecinţa unei sensibilităţi reduse sau a lipsei de sensibilitate a organismului la unele acţiuni ale medicamentelor. Ea poate fi o toleranţă înnăscută sau dobândită şi, în acest din urmă caz, poartă numele de ***obişnuinţă*** şi constă în diminuarea treptată a efectelor unei substanţe administrate în mod repetat. Obişnuinţa este, în general, un fenomen reversibil, care dispare dacă se întrerupe administrarea medicamentului pentru un timp;
- **dependenţa** apare la unele medicamente şi este de două feluri: ***fizică*** şi ***psihică***. Dependenţa psihică constă în necesitatea psihică imperioasă de a-şi administra drogul, iar dependenţa fizică este caracterizată de apariţia unor simptome de gravitate variabilă, ce constituie aşa-numitul ***sindrom de abstinenţă,*** care se instalează la suprimarea drogului. Se deduce de aici că drogul se integrează în anumite procese celulare sau subcelulare, constituind în mod obligatoriu o verigă necesară pentru asigurarea funcţiilor normale ale organismului;
- **tahifilaxia** este fenomenul care constă în diminuarea până la dispariţie a efectului unui medicament administrat repetat în intervale scurte de timp. Se cunoaşte tahifilaxia provocată de efedrină, care este explicată printr-un dublu mecanism: epuizarea rezervelor de mediator chimic şi acţiunea directă la nivelul receptorului;
- **idiosincrazia** constă în declanşarea unor reacţii particulare ale organismului la medicamente obţinute prin exagerarea unor efecte cunoscute sau prin apariţia unor efecte deosebite. Acest fenomen poate fi consecinţa, fie a unei hipersensibilităţi naturale, fie a

Scanned with OKEN Scanner

sensibilizării la unele droguri. Uneori, cauza acestor fenomene poate fi de natură genetică, capitol în care vor fi prezentate, mai pe larg, aceste aspecte;

cumularea constă în amplificarea efectelor unui medicament chiar până la fenomene toxice, în urma fie a administrării sale repetate, fie a acumulării medicamentului, fie a sumării efectului în timp. În multe cazuri este vorba de o deficiență a funcționării anumitor organe, fapt care face ca biotransformările şi eliminarea medicamentului să fie încetinită sau chiar împiedicată.

1.3.6. Rolul factorilor psihici în farmacoterapie

Din cele mai vechi timpuri este cunoscută importanța psihoterapiei în procesul vindecării bolnavului. La oameni, reacțiile psihice care pot interveni pe parcursul evoluției unei boli pot modifica semnificativ efectele farmacologice. Din această cauză, pentru a evalua efectul real al medicamentelor, independent de factorii psihici, s-a imaginat aşa numitul ***placebo***. Acesta este, de obicei, constituit de o substanță lipsită de acțiune terapeutică, însă într-o formă de prezentare identică cu cea a medicamentului experimentat cu care este administrat concomitent la loturi de bolnavi care nu sunt informați asupra diferenței dintre preparate. Astfel, s-a stabilit că peste 30% din efectele unor medicamente (tranchilizante, de exemplu) se datorează efectului „placebo", adică autosugestiei bolnavului. Se cunosc atât efecte placebopozitive, cât şi efecte placebonegative.

Scanned with OKEN Scanner

1.4. FARMACOGENETICA

Farmacogenetica este o preocupare relativ recentă, o ştiinţă relativ nouă, care s-a dezvoltat după al II -lea război mondial, deşi unele observaţii datează mai de mult. În 1910, Fleishmann a arătat că serul unor iepuri are proprietatea de a inactiva atropina. Ulterior s-a constatat că fenomenul se datorează prezenţei unei enzime, atropinesteraza, aflată în unele seruri, dar nu în toate. În anul 1943, Sawin şi Glick au demonstrat că prezenţa sau absenţa enzimei este determinată genetic.

Sfera farmacogeneticii este mare, pentru că toate formele vieţii sunt expuse la variaţii genetice şi sunt capabile să răspundă la substanţele chimice cu care vin în contact.

Biotransformările medicamentelor, precum şi procesele de detoxifiere sunt, în cea mai mare parte, mediate de către enzime, a căror localizare şi mecanism de acţiune sunt astăzi bine cunoscute. Deoarece sinteza şi activitatea enzimelor este controlată genetic, orice variaţie în activitatea de transmitere a informaţiei poate sta la baza sensibilităţii diferite faţă de unele medicamente.

Este indiscutabil că, în stadiul actual al cunoştinţelor noastre, se poate considera că sensibilitatea individuală la medicamente sau alte substanţe active face parte integrantă din fenotipul uman.

Ar fi utile testele genetice la nou – născuţi, pentru a se evalua corect reactivitatea ulterioară la impactul cu mediul. Incapacitatea medicului de a diagnostica în timp util o enzimopatie farmacogenetică sau ignorarea faptului că la naştere există multe sisteme enzimatice incomplet maturizate poate avea consecinţe grave, uneori fatale pentru noul născut. Din acest motiv, devine strict necesară cunoaşterea *farmacogeneticii, ştiinţă interdisciplinară care se ocupă cu studiul variabilităţii răspunsului şi a polimorfismului metabolismului medicamentului.*

Există mai multe etape în descoperirea unui efect farmacogenetic:

a) spre deosebire de reacţia marii majorităţi a indivizilor, care răspund în mod gradat la administrarea medicamentelor, distribuţia de frecvenţă luând aspectul unei curbe Gauss, în prezenţa unui efect farmacogenetic, aspectul curbei de distribuţie este bimodal, trimodal sau multimodal. Aceasta ne face să bănuim existenţa unui efect farmacogenetic, dar nu ne dă certitudinea sa;

Scanned with OKEN Scanner

b) descoperirea enzimei care produce efectul anormal şi care lipseşte sau este anormală la indivizii deficitari;

c) descoperirea modalităţii de transmitere ereditară a acestui deficit, în această privinţă studiile familiilor fiind hotărâtoare.

Cercetările farmacogenetice vizează teritoriul de mare finețe al terapeuticii – cazul hemofiliei, de exemplu, în care plecând de la faptul că gena umană este o componentă a descendenței, s-a obținut gena clonată în ovulul fertilizat de oaie, consumul acestui lapte corijând deficitul genetic existent în cazul hemofilicilor.

Deficiențele enzimatice de natură genetică, indiferent de stadiul în care au fost aprofundate sau doar semnalate, trebuiesc bine cunoscute, fiind un prețios îndrumar în farmacologia clinică, alături de principiile fundamentale ale farmacologiei.

1.4.1. ASPECTE DE FARMACOGENETICĂ ÎN ANESTEZIE

1.4.1.1. Variabilitatea colinesterazei

Există două enzime distincte:

a) colinesteraza adevărată (colinesteraza specifică, acetilcolinesteraza), care se găseşte în hematii şi în țesutul nervos, având rolul de inactivare a acetilcolinei;

b) pseudocolinesteraza (serică, nespecifică, acilcolinacil-hidrolaza), care se găseşte în plasmă şi în țesuturi (în afară de cel nervos). Sintetizată în ficat, nu i se cunoaşte adevăratul rol fiziologic şi absența ei totală este compatibilă cu viața.

Importanța pseudocolinesterazei este farmacologică şi rezidă în faptul că ea hidrolizează două grupe de medicamente, care au o utilizare largă în anestezie:

- succinilcolina (succinil ester de colină);
- procaina (ester al acidului benzoic).

Succinilcolina este o curară acetilcolinomimetică, care produce un blocaj prin depolarizarea joncțiunii mioneurale; durata acțiunii ei este limitată, de 3-5 minute, deoarece este hidrolizată de pseudocolinesterază. Amintim că succinilcolina este larg utilizată în anestezie, practic de fiecare dată când se efectuează intubația traheală. Se obține o paralizie a musculaturii striate cu apnee, care facilitează intubația; bolnavul este ventilat 3-5 minute, după care îşi reia respirația spontană.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori se întâlnesc răspunsuri aberante de „apnee prelungită" după succinilcolină. Această paralizie se explică prin defecte genetice (calitative) sau cantitative (dobândite) ale pseudocolinesterazei. În aceste cazuri, succinilcolina nu mai este hidrolizată şi se instalează o paralizie musculară în apnee anormal prelungită.

Enzima atipică (prin defect genetic) diferă de cea specifică prin următoarele:

- este mai puţin activă în procesul de hidroliză a unui număr mare de substraturi, incusiv succinilcolina;
- este mai rezistentă decât enzima specifică la inhibitorii de colinesterază.

În urma studiilor efectuate, s-a stabilit că există patru gene care controlează transmiterea ereditară a pseudocolinesterazei.

Importanţa clinică a genotipului de colinesterază rezidă în faptul că două medicamente cu utilizare clinică foarte largă sunt distruse de pseudocolinesterază: acestea sunt procaina şi succinilcolina. În prezenţa esterazei atipice, hidroliza ambelor medicamente este întârziată. Cu toate acestea, frecvenţa accidentelor fatale este cu mult mai mare pentru succinilcolină. Motivul principal pare să fie utilizarea clinică diferită a acestor două medicamente:

- *procaina* este obişnuit injectată în ţesuturi, acolo unde dorim să obţinem acţiunea. Deoarece cel mai eficient mijloc de a-i prelungi acţiunea este adiţionarea de vasoconstrictoare, este evident că absorbţia locală influenţează durata de acţiune mult mai decisiv decât conversia metabolică. Chiar un ritm lent de metabolizare poate fi adecvat atât timp cât medicamentul pătrunde în sânge într-un ritm lent;
- prin contrast, *succinicolina* este injectată intravenos. Cea mai mare parte din cantitatea injectată, adică 90-95%, este distrusă într-un interval de 1 minut după injectare. Prin urmare, numai o fracţiune din doză ajunge la placa neuro-musculară, unde medicamentul acţionează şi unde, treptat, se risipeşte în mediul respectiv. Dacă există o insuficienţă de activitate esterazică, joncţiunea neuromusculară va fi inundată de succinilcolină. Dispersia acestei concentraţii mari la nivelul plăcii neuro-musculare cere timp şi aceasta explică efectul prelungit.

Pentru persoanele cu esteraza atipică (genotip $E1_{\alpha}$· $E1_{a}$; fenotip A), s-a stabilit curba doză-efect pentru succinilcolină.

Scanned with OKEN Scanner

Faptul că procaina şi succinilcolina sunt hidrolizate de aceeaşi enzimă explică potenţarea reciprocă.

Reducerea cantitativă a pseudocolinesterazei după tratamentele cu compuşi organofosforici (Thio-Tepa, diizopropil-fluorofosfat), cât şi în insuficienţe hepatice, este semnificativă şi poate fi cauza unei apnei prelungite.

Tratamentul apneei prelungite este bine codificat şi reclamă:

1. controlul ventilaţiei, cu amestec de protoxid de azot + oxigen, urmărind menţinerea în limite normale a pH-ului şi a PCO_2;

2. aport enzimatic, prin administrarea de plasmă dublu concentrată, care aduce o cantitate mai mare de enzimă, fără aport excesiv de apă. Sângele conservat păstrează 80% din activitatea pseudocolinesterazei, după 25 zile de la conservare la 6^0C, iar plasma uscată (liofilizată) resuspendată între 40-70%. Relativ recent a devenit disponibilă şi colinesteraza pură.

1.4.1.2. Hipertermia – reacţie familială la anestezicele generale

În 1962, s-a comunicat apariţia unei hipertermii, urmată de deces în urma unei anestezii generale la mai mulţi din membrii familiei. S-a insistat asupra faptului că operaţiile au fost minore şi că s-au terminat bine; de asemenea, nu a existat un supradozaj în cursul anesteziei, subliniind că din 38 de rude care au suferit o anestezie generală, 10 au decedat într-un tablou convulsiv şi cu hipertermie.

Ulterior, s-a analizat un caz personal şi alte 11 culese din literatură. În fiecare dintre aceste cazuri, hipertermia acută nu a putut fi atribuită tireotoxicozei, septicemiei sau substanţelor pirogene, factorilor de mediu sau altor cauze de febră la bolnavii chirurgicali. Fiziopatologia acestor accidente familiale este necunoscută, dar combinaţia dintre hiperpirexie şi contracţia musculară toracică sugerează o tulburare genetică subclinică a sistemului neuro-muscular.

Am amintit acest sindrom pentru a sublinia importanţa cunoaşterii antecedentelor familiale înainte de orice anestezie.

Scanned with OKEN Scanner

1.4.1.3. Porfiria acută intermitentă

Deşi riscul administrării barbituricelor la bolnavii de porfirie este cunoscut, au fost înregistrate cazuri fatale. Există mai multe forme de porfirie. Afecțiunea importantă, în acest context, este porfiria acută intermitentă. În patogenia acestei boli apare un blocaj enzimatic hepatic în reacția de transformare a porfobilinogenului în substanța X esențială, în procesul de mielinizare a sistemului nervos.

Leziunile de demielinizare pot interesa sistemul nervos central, sistemul nervos vegetativ sau nervii periferici. Afectarea sistemului nervos central provoacă psihoze, a celui vegetativ un sindrom abdominal acut, care poate decide, în lipsa diagnosticului, o explorare chirurgicală, iar afectarea sistemului nervos periferic provoacă pareze şi tulburări de sensibilitate.

Diagnosticul se stabileşte prin prezența porfibilinogenului în urină.

Bolnavul poate fi asimptomatic mulți ani, uneori toată viața. Manifestarea clinică poate să apară oricând. Ea poate fi declanşată atunci când se administrează barbiturice. Paraliziile declanşate în acest mod duc la insuficiență respiratorie. Criza de porfirie mai poate fi declanşată de analgetice din grupul acetanilidei şi de sulfamide.

Examenul clinic şi de laborator, cât şi o anamneză riguroasă personală şi familială, înainte de o anestezie generală sau de prescrierea unei medicații de tipul celei amintite, sunt elemente obligatorii.

Desigur că şi alte aspecte de farmacogenetică pot interfera cu anestezia, prin terapeutica preoperatorie sau de reanimare.

Aceste aspecte subliniază, pe de o parte, importanța pe care o are depistarea anomaliei şi, pe altă parte, importanța de a preveni bolnavul odată ce anomalia a fost depistată.

1.4.2. ENZIMOPATIILE FARMACOGENETICE

1.4.2.1. Interacțiuni farmacologie – farmacogenetică.

1.4.2.1.1. Aspecte farmacocinetice

Până în prezent nu au putut fi demonstrate diferențe ereditare privitor la absorbția din intestin a medicamentelor sau a altor substanțe active. Nu este

Scanned with OKEN Scanner

cunoscută, de asemenea, nici o variantă genetică a enzimelor gastro-intestinale şi nici a enzimelor care furnizează energia necesară pentru absorbţia activă din intestin.

Capacitatea medicamentelor de a se lega de proteine nu pare a avea implicaţii farmacologice deosebite, cu excepţia nou născutului, la care există o capacitate mai slabă de legare ca la adult, fapt care a condus la concluzia că legarea de proteine se face şi în funcţie de vârstă. Fracţiunea albuminică a sângelui are capacitatea de a transporta şi molecule endogene (ex. bilirubina), nu numai medicamente, fapt care face această legare de albumine competitivă pentru cele două tipuri de substanţe. Dacă un medicament împiedică fixarea bilirubinei, aceasta se va acumula şi va duce la apariţia icterului, aşa cum s-a semnalat la prematuri şi la nou născuţi, în prima săptămână. La aceştia, nivelul bilirubinei indirecte fiind ridicat, administrarea de sulfonamide, novobiocină, indometacin, lanatozid C şi vitamina K a provocat accidente grave.

Deoarece acţiunea selectivă a drogurilor se exercită asupra unor porţiuni specializate ale celulei numite receptori este util a se lua în discuţie posibilitatea controlului genetic a acestor macromolecule dotate cu locuri de recunoaştere pentru molecule endogene sau pentru molecule exogene (medicamente şi alte xenobiotice). Este, astăzi, unanim acceptat că specificitatea locurilor de pe macromolecula receptor pentru o anume moleculă endogenă este determinată genetic şi că macromolecula receptor are o funcţie genetic determinată.

Eliminarea medicamentelor – cu predominanţă renală – ridică, de asemenea, probleme la prematuri şi la nou născuţi, deoarece la aceştia, capacitatea de eliminare a substanţelor nocive în primele săptămâni de viaţă este cam de 20-50% faţă de cea a adultului, datorită imaturităţii histologice şi funcţionale a nefronului.

1.4.2.1.2. Particularităţi enzimatice ale metabolizării medicamentelor

Metabolizarea unui medicament este, de obicei, rezultatul acţiunii asupra sa a unei enzime sau, mai des, a unui lanţ enzimatic care duce la apariţia unui metabolit final. În metabolizarea unui medicament participă, deci, mai multe enzime, după cum este posibil şi ca o enzimă să catalizeze biotransformarea mai multor substanţe sau să participe în alte procese metabolice. Se cunosc, astfel, enzime implicate în variate procese metabolice, ca: pseudocolinesteraza, HIN-acetilaza sau glucuroniltransferaza.

Scanned with OKEN Scanner

Se cunosc, însă, şi enzime care, fără a cataliza direct metabolizarea unui medicament, participă la reacţii care sunt implicate indirect în acest metabolism. Aşa sunt methemoglobin-reductaza, glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza şi glutation-reductaza din eritrocite. Deficienţa acestor enzime se reliefează clinic numai după administrarea unor medicamente.

Sinteza enzimelor ce metabolizează medicamentele, este, ca orice sinteză proteică, sub control genetic, aceste enzime posedând atât caracteristici de specie, cât şi caracteristici individuale.

Caracteristicile individuale se dezvoltă în două faze principale:

1. dezvoltarea prenatală, fetală;
2. maturarea postnatală („adaptarea biochimică").

În prima fază, are loc dezvoltarea enzimelor aşa-zis „constitutive" (în contrast cu cele postnatale, numite „adaptative"), care iau parte la organogeneză. La nivelul ficatului fetal, sub influenţa diferitelor substanţe inductoare (alimente, hormoni şi medicamente luate de mamă), are loc sinteza precursorilor enzimatici şi a enzimelor care vor fi ulterior necesare pentru procese metabolice independente. S-a sugerat faptul că, în această perioadă, razele X ar putea avea efecte inhibitorii asupra sintezei de enzime, fapt susţinut şi experimental.

În timpul dezvoltării intrauterine, fătul este protejat de acţiunea unor medicamente atât de ficatul matern, care le detoxifică, cât şi de către placentă, căreia i se recunoaşte o anumită capacitate de detoxifiere. Inactivitatea enzimelor metabolizatoare ale medicamentelor, la făt, este pusă pe seama unui inhibitor al sintezei de protein-enzime, care, după unii autori, ar fi, de fapt, un blocant al genei reglatoare (posibil un hormon matern). Cercetările în acest domeniu sunt în plină efervescenţă, îmbogăţind continuu o ramură a farmacologiei pediatrice, şi anume **farmacologia fetală**.

Viaţa extrauterină determină schimbări importante şi în privinţa enzimelor metabolizatoare de medicamente. Organismul trece la sinteza enzimelor adaptative şi această sinteză se face într-un ritm mult mai slab decât la adult.

Setul enzimatic metabolizator provine atât din enzimele preexistente, care fuseseră represate în timpul perioadei intrauterine, cât şi din sinteză „de novo", aceasta din urmă oglindind şi efortul pe care îl face organismul de a se adapta sub influenţa stimulilor externi (hipoxie, scăderea temperaturii etc) sau interni (acidoză, hipoglicemie).

Scanned with OKEN Scanner

Enzimele metabolizatoare inactive sunt conținute în fracțiunea microsomală din celulele hepatice. După naştere, pentru o perioadă, se înregistrează o activitate enzimatică deficitară. Astfel, Willner a enumerat 32 enzime insuficiente la nou–născut (5 în SNC, 16 în ficat, 5 în tractul gastro-intestinal, 5 în rinichi şi una în eritrocite).

Printre acestea, se găsesc 3 enzime metabolizatoare de medicamente.

Dintre enzimele insuficiente, se citează glucuronil-transferaza, a cărei activitate este cam 1/100 din cea a adultului.

Necunoaşterea acestui fapt a dus la accidente mortale la nou-născuții la care s-a administrat cloramfenicol, antibiotic care se metabolizează prin glicuronoconjugare. De asemenea, s-a semnalat insuficiența acetiltransferazei, care determină acetilarea unor medicamente (HIN, sulfamide), precum şi a enzimelor oxidative şi reducătoare (exemplu methemoglobinreductaza).

Se consideră că, dacă pentru majoritatea enzimelor această insuficiență este tranzitorie, pentru unele, ea este de natură genetică (exemplu, G-6-PDH sau glutationreductaza) şi este persistentă, devenind evidentă clinic în anumite împrejurări (ce vor fi relatate ulterior).

Maturitatea enzimatică este atinsă cam la sfârşitul primelor trei luni de viață extrauterină, astfel că se poate conchide că setul enzimatic complet, matur, de enzime care metabolizează şi medicamente este o trăsătură fenotipică a individului, la fel ca orice altă funcție organică.

Procesul de metabolizare a medicamentului se desfăşoară, în general, în două faze. Prima fază cuprinde procese oxidative, reducătoare sau de hidroliză, în timp ce faza a-II-a cuprinde procese de conjugare.

Faza I-a (Reacții de oxidare cu implicarea citocromilor P_{450})	**Faza a II-a** (Reacții de conjugare)
1. Reacții de oxidare • „oxigenaze" NADPH–dependente • dehidrogenaze • oxidaze (MAO) 2. Reacții de reducere 3. Reacții de hidroliză	1.Formare de glucuronați 2.Metilare 3.Acetilare 4.Sulfoconjugare 5.Formare de acid mercapturic

Scanned with OKEN Scanner

Din cele de mai sus, se degajă, ca importanță farmacogenetică, următoarele enzime, al căror control genetic a fost demonstrat: alcool dehidrogenaza, G-6-PDH, pseudocolinesteraza, pentru faza I-a, şi enzime de glicuronoconjugare, pentru faza a-II-a.

1.4.2.1.3. Inducția enzimatică

Asupra enzimelor metabolizatoare ale medicamentelor pot acționa atât substanțe inhibitoare, cât şi substanțe stimulatoare (inductoare). Din prima categorie fac parte atât inhibitori specifici, cât şi medicamente care, inhibând o anumită fază a sintezei de proteine, inhibă implicit şi sinteza unor proteinenzime (de exemplu unele antibiotice). Inductorii enzimatici acționează prin mecanisme care nu sunt deocamdată clarificate total, deşi se cunosc următoarele etape:

- legarea inductorului de reticulul endoplasmic (după 3 ore);
- creşterea turnover-ului fosfolipidelor în microsomi (3-15 ore);
- creşterea sistemului de hidroliză microzomal în reticulul endoplasmatic rugos (după 6 ore);
- creşterea ARN-polimerazei în nuclei (8-12 ore);
- creşterea activității enzimelor reticulului neted (după 12 ore);
- enzimelele reticulului endoplasmatic neted ating activitatea enzimelor reticulului endoplasmatic rugos (după 24 ore);
- creşte greutatea ficatului.

Dintre substanțele cunoscute ca inductori enzimatici, citäm: hipnotice şi sedative (barbiturați, glutetimida, uretan), anestezice (protoxid de azot), stimulante ale SNC (bemegrid), anticonvulsivante (hidantoină), tranchilizante (meprobamat), antiinflamatoare (fenilbutazonă), miorelaxante (orphenadrina), antihistaminice (clorciclizina), alcaloizi (nicotina), insecticide (DDT, HCN), hormoni (steroizi, exceptând estradiolul) şi, chiar, substanțe carcinogene.

Aceste medicamente sau droguri sunt capabile să stimuleze atât enzimele propriului metabolism (ex. fenobarbital), cât şi enzimele necesare metabolizării altei substanțe active (de exemplu, fenilbutazona stimulează şi metabolizarea amidopirinei, fenobarbitalul pe cea a digoxinei etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Se consideră ca delicată tendința de inducere a enzimelor constitutive la făt, dar se acceptă, în schimb, ca fiind utilă stimularea enzimelor adaptative la nou-născut.

Studii efectuate pe gemeni umani au confirmat faptul că răspunsul inductor enzimatic este influențat de genotip.

1.4.2.2. Enzimopatii farmacogenetice

Majoritatea enzimopatiilor farmacogenetice relevate de către medicamente au fost puse în evidență la om. Se admite existența mai multor etape în evidențierea unui defect farmacogenetic:

a) În prezența unui defect farmacogenetic, curba de distribuție de frecvență a răspunsului la medicament este bimodală, trimodală sau multimodală, față de distribuția obișnuită, care este unimodală.

b) Descoperirea unei enzime anormale sau a lipsei unei enzime la indivizii la care s-a evidențiat defectul;

c) Descoperirea modului de transmitere ereditară a acestui deficit, care se face prin studiul familiilor.

Dintre enzimopatiile farmacogenetice mai răspândite, se evidențiază următoarele:

- **acatalazia,** care constă în lipsa totală sau parțială a catalazei eritrocitare, hepatice, musculare, medulare. Boala se prezintă în distribuția de frecvență cu aspect trimodal (normali, hipocatalazici, acatalazici). Aspectele clinice se prezintă de la lipsa totală a simptomelor (25%) până la boala gangrenoasă a cavității bucale, care răspunde favorabil la tratament chirurgical şi antibioterapie. Transmiterea ereditară a acestui deficit enzimatic se face autosomal recesiv. Boala este frecventă în Japonia şi Elveția, dar cazuri izolate au fost semnalate şi în alte țări.
- **polimorfismul acetilării izoniazidei.** După modul de metabolizare a hidrazidei acidului izonicotinic (HIN), oamenii se împart în inactivatori rapizi sau lenți. La aceştia din urmă are loc o sinteză mai lentă a enzimelor de metabolizare, fapt care explică procentul de leziuni nervoase periferice mai mare la inactivatori lenți. Aceste efecte secundare se pot preveni prin administrare de piridoxină. Polimorfismul se moşteneşte, printre europeni existând aproximativ 50% inactivatori lenți.

Scanned with OKEN Scanner

- **hipersensibilitatea la succinilcolină.** Succinilcolina, o substanță curarizantă cu acțiune scurtă (2-3 minute), este un preparat frecvent utilizat în chirurgie. S-a observat, însă, că la unii pacienți apneea şi relaxarea musculară după acest medicament poate dura mai mult (câteva ore). Deoarece, în mod normal, succinilcolina este metabolizată de către pseudocolinesteraza serică, cercetările au evidențiat o activitate mult mai slabă a pseudocolinesterazei la acești pacienți.

Transmiterea se face autosomal recesiv.

- **anemia hemolitică la primachină.** La 2-3 zile de la administrarea unor medicamente (antimalarice, analgezice, sulfamide etc), se observă o anemie hemolitică severă, care evoluează timp de o săptămână, după care urmează remisiunea. Enzima deficitară este G-6-PDH, care, prin NADH-ul format, oferă posibilitatea trecerii glutationului oxidat în glutation redus (GSSG în GSH). Lipsa acestuia din urmă este cauza hemolizei. În această boală, s-au semnalat, de asemenea, şi diverse alte perturbări în metabolismul eritrocitar, în afara deficienței de G-6-PDH, care, prin NADH-ul format, oferă posibilitatea trecerii glutationului oxidat în glutation redus (GSSG în GSH). Lipsa acestuia din urmă este cauza hemolizei. În această boală, s-au semnalat, de asemenea, şi diverse alte perturbări în metabolismul eritrocitar, în afara deficienței de G-6-PDH, care este considerat defectul metabolic primar. S-au pus în evidență mai multe variante ale acestei enzime, în funcție de migrarea electroforetică şi afinitatea față de substrat. Transmiterea ereditară se face prin cromozomul X recesiv şi boala are o frecvență mai mare la bărbați. Se consideră că, în lume, ar exista în jur de 100 milioane de purtători de gene mutante. Întrucât frecvența acestora este mai mare în zonele geografice în care malaria este endemică, se consideră că aceasta s-ar datora caracterului protector al acestei gene anormale față de malarie.

În afara acestor defecte genetice, se mai citează şi altele, cum ar fi rezistența la anticoagulantele cumarinice, porfiriile medicamentoase sau episoade hemolitice după sulfamide, datorită unor hemoglobine anormale. Cunoaşterea mai aprofundată a afecțiunilor farmacogenetice se impune pentru a diagnostica şi trata corect tulburările care se evidențiază în urma administrării medicamentelor.

Scanned with OKEN Scanner

1.4.3. FARMACOTERAPIA GENICĂ

1.4.3.1. Ce este terapia genică ?

Terapia genică implică transferul la pacienți de ADN recombinant utilizat în scopuri diagnostice, terapeutice sau ca marker. Pentru a se realiza, această terapie se bazează pe următoarea triadă:

a) materialul genetic (ADN ce va coda pentru produsul cercetat);

b) vectorul, ce va permite pătrunderea ADN-ului în celula "țintă";

c) celulele "tintă" în care se face transferul (autologe, alogenice sau xenogenice).

Menționăm că vectorul poate fi ***de tip viral*** (virusuri recombinante defective, gen retrovirus sau adenovinus - AAV) sau ***un suport inert*** cum sunt liposomii sau proteinele cationice. În privința transferului genic, acesta poate fi efectuat *in vivo* sau *ex vivo*. În primul caz se administrează direct ADN-ul recombinant sau vectorul conținând ADN, în al doilea caz celulele sau țesuturile pacientului sunt puse în contact cu ADN-ul recombinant (eventual cu posibilitatea de a fi cultivate înainte de a fi reintroduse la pacient).

1.4.3.2. Care sunt obiectivele fazei preclinice ?

De la început trebuie să se menționeze că în Europa de Vest se lucrează la elaborarea unor norme unitare de dezvoltare a produselor destinate terapiei genice.

Acest lucru este extrem de important datorită problemelor deosebite de *securitate biologică* pe care le pune o astfel de manipulare, care se poate solda cu unele consecințe catastrofale în anumite condiții.

Algoritmul dezvoltării acestor produse cuprinde:

a) Caracterizarea genei de interes terapeutic

Se impune cunoaşterea aprofundată a genei, ceea ce implică identificarea, clonarea şi secvențierea în vederea studiului exprimării sale. Acumularea acestor date alături de mutațiile sau rearanjările genei studiate poate oferi informații utile asupra mecanismelor maladiilor rezultate.

b) Etapa modelelor "în vitro"

Se folosesc linii celulare sau implante tisulare în care se transferă genele de interes şi se studiază localizarea citoplasmică sau nucleară (dacă se realizează integrarea în cromozom), nivelul de exprimare a ARN-ului mesager sau a proteinei ce reprezintă activitatea biologică a produsului genei. De regulă, se recomandă

Scanned with OKEN Scanner

utilizarea mai multor modele "in vitro" pentru a se putea obține maximum de informații referitoare la complexul vector-genă.

c) Etapa modelelor "in vivo"

Nici aici, ca și la modelele "in vitro", nu există o metodologie standardizată. Se folosesc modele animale spontane, "provocate" sau mixte.

Dintre modelele spontane, mai frecvent se utilizează modelul pe șobolan permisiv la infecția adenovirală ("le rat des cotonniers") și modelul pe pisică cu fibrosarcom (utilizat în domeniul studiului tumoral malign, deoarece este o tumoră cu înalt potențial recidivant).

Metodele "provocate" cuprind realizarea de animale transgenice. Utilizarea acestor animale (realizate prin transfer de gene interspecific) permite obținerea de informații asupra naturii, organizării și specificității relației receptori-efectori, ceea ce face posibil transferul în clinică al unei observații făcute la animal. Trebuie menționate însă și limitele acestei metode care, deși oferă un mod util de verificare a unor ipoteze nu exclude posibilitatea unor devieri.

Astfel, gena reninei de șoarece transplantată la șobolani la Hanovra a determinat o hipertensiune (HTA) importantă dar când aceeași experiență s-a realizat la Londra a determinat HTA fulminantă.

O altă posibilitate este a modelelor mixte, cum ar fi transplantul de linii celulare umane la șoareci imunodeficienți.

d).Cercetări toxicologice

Rațiuni de securitate biologică impun urmărirea fenomenelor de ***toxicitate specifică*** și ***nespecifică,*** la fel ca pentru orice produs farmaceutic nou. Și aici se utilizează metode "in vitro" și studii pe modele animale, urmărindu-se în cadrul toxicității specifice toxicitatea vectorului, a genei (secvența de ADN) și a produsului genei respective. Sunt luate în considerare riscurile de recombinare, de difuziune eratică în organism, riscurile imunopatologice și virale și posibila excreție a vectorilor. Se acordă o atenție deosebită posibilității de a penetra celulele germinale sau posibilitatea unei mutageneze inserționale. De asemenea, produsul genei va fi evaluat cantitativ (sub- sau super-producere) cât și ca potențial imunogen (eventualitatea provocării unei maladii autoimune).

La aceste studii se vor adăuga cele de toxicitate, a căror durată va fi în funcție de durata preconizată de administrarea la om. De regulă, se utilizează studii de toxicitate acută și subacută la o specie de rozătoare (șoarece sau șobolan) și una

Scanned with OKEN Scanner

de animal mare (câine sau maimuță) cu urmărirea constantelor hematologice, biochimice, imunologice ş.a.

1.4.3.3. Testarea clinică

Această testare se începe numai după ce există garanții ferme cu privire la puritatea şi stabilitatea produsului testat. După aceasta se poate trece la etapa I-a a cercetării clinice în care se vor urmări:

- evaluarea activității biologice: prezența proteinei produse de către transgenă;
- evidența că proteina este activă; stabilitatea exprimării transgenei;
- dacă răspunsul obținut prin transferul genic este adecvat pentru patologia urmărită;
- eventuala apariție de manifestări toxice specifice sau nespecifice – nesemnalate de cercetările experimentale "in vitro";
- parametrii farmaceutici: timp de înjumătățire, nivel seric, eventual depistarea genei "marker" în țesutul țintă.

Cercetarea trebuie făcută cu respectarea strictă a normelor internaționale admise pentru cercetările clinice la om (Convențiile de la Nurenberg, Helsinki, Honolulu), la care se adaugă experiențele regulamentare ale țărilor unde au loc astfel de testări. Cercetările se fac pe un număr mic de bolnavi în special pentru obținerea de informații farmacotoxicologice şi au ca scop şi îmbunătățirea calității produsului cercetat.

1.4.3.4. Perspective terapeutice

Terapia genică pare a fi de perspectivă în terapia cancerului printr-o abordare complexă:

- utilizarea unui retrovirus pentru introducerea în organism a ***oligonucleotidelor antisens.*** Acestea sunt fragmente de ADN - 15-30 de baze perechi care sunt complementare pentru o porțiune de ARN mesager şi care se vor lega de perechile opuse din molecula de ARN_m, realizând o elice dublă pe o anumită porțiune şi împiedicând astfel exprimarea oncogenei (testare ce se efectuează actualmente în SUA pentru tratamentul adenocarcinomului pulmonar);
- introducerea în vectori a ribozomilor cuplați cu oligomeri antisens, cuplaj care va preveni exprimarea oncogenelor;

Scanned with OKEN Scanner

- introducerea de vectori care conţin porţiunea iniţială ("promoter") a unei oncogene cuplată cu o enzimă ce nu aparţine unui mamifer, dar are proprietatea de a activa un prodrog pentru a-l transforma în agent citotoxic. O astfel de enzimă ar putea fi ***citozin deaminaza*** din fungi, care poate converti antifungicul ***fluocitozină*** în anticancerosul ***fluouracil***.

Cercetătorii au în vedere şi alte afecţiuni ce ar putea beneficia de terapia genică. Astfel, relativ recent s-a experimentat la animal introducerea prin terapie genică a genei tirozin-hidroxilazei în ţesutul cerebral în vederea creşterii sintezei de dopamină, substanţă indispensabilă în tratamentul bolii Parkinson.

Există în literatură raportări privind peste 3000 cazuri care au fost tratate prin terapie genică în ultimul deceniu, evident nu toate cu succes, deoarece aşa cum am văzut tehnicile abia se perfecţionează.

Cele mai multe informaţii provin din SUA, unde deja în 1999 se efectuau peste 220 trial-uri de terapie genică, majoritatea covârşitoare pentru terapia cancerului.

Paralel cu trial-urile clinice, cercetătorii fac eforturi pentru identificarea şi perfecţionarea vectorilor utilizaţi în terapia genică. Mai mult, există date ce atestă la animal şi la om succese după injectarea vectorului direct în creier, muşchi sau ficat. Aşa s-a realizat terapia genică la pacienţi cu hemofilie B, prin injectarea în muşchi a unui vector adeno-asociat ce exprima factorul IX.

O abordare similară a fost propusă şi pentru retinita pigmentară, hipercolesterolemia familială şi distrofia musculară.

Evident, această succintă prezentare nu acoperă toate posibilităţile terapiei genice, dar deja se desprind câteva direcţii de care trebuie să se ţină seama şi la noi în ţară:

- necesitatea unei organizări specifice, cu implicarea tuturor factorilor responsabili în vederea propunerii şi aprobării etapelor necesare pentru efectuarea terapiei genice;
- organizarea unor structuri multidisciplinare, care să se direcţioneze pe problemele de farmacogenetică şi terapie genică.
- instituirea unor rigori suplimentare pentru depistarea elementelor farmacotoxicologice ale terapiei şi pentru asigurarea strictă a securităţii tuturor etapelor de cercetare preclinică şi clinică.

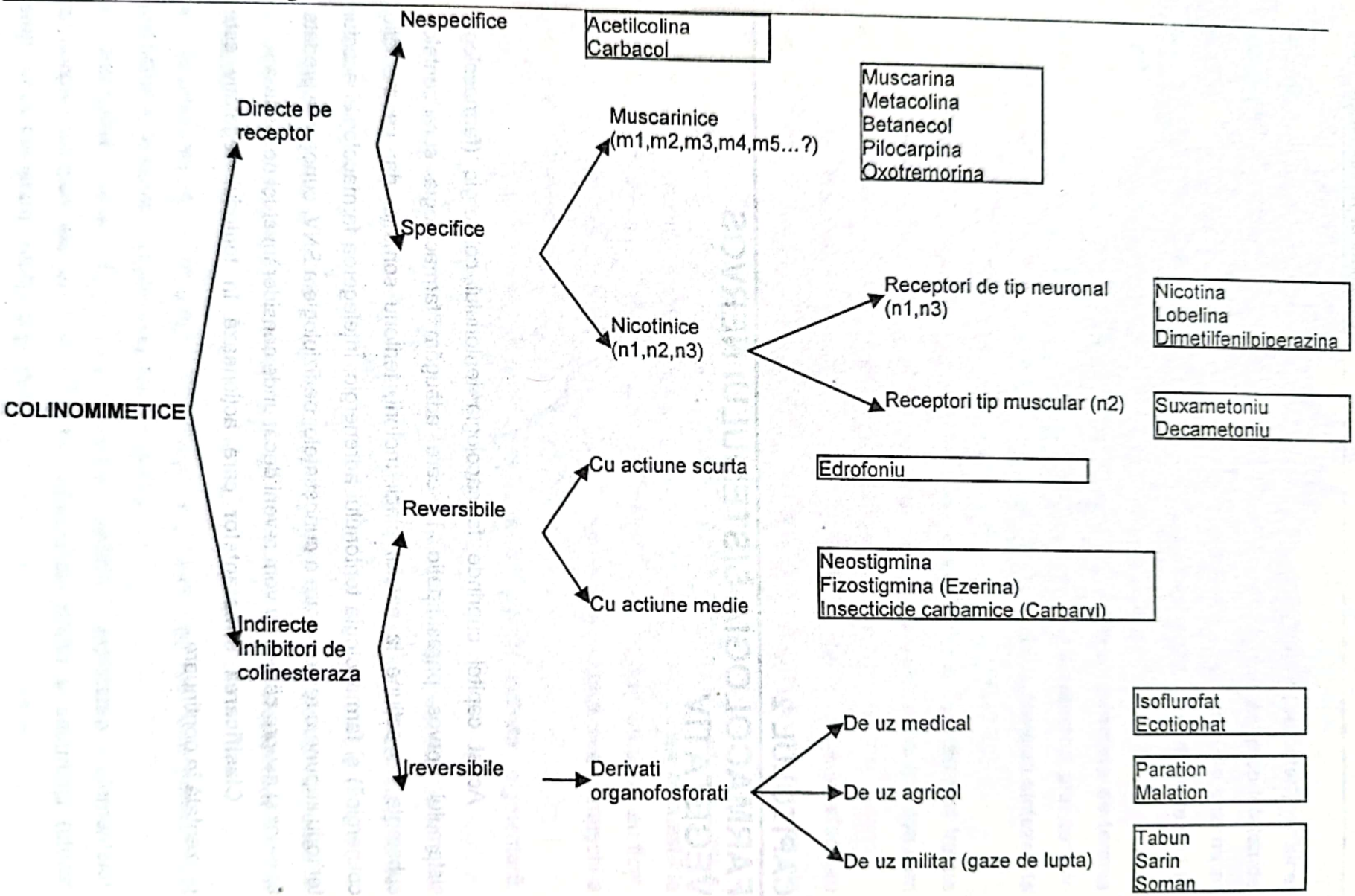
Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2
FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

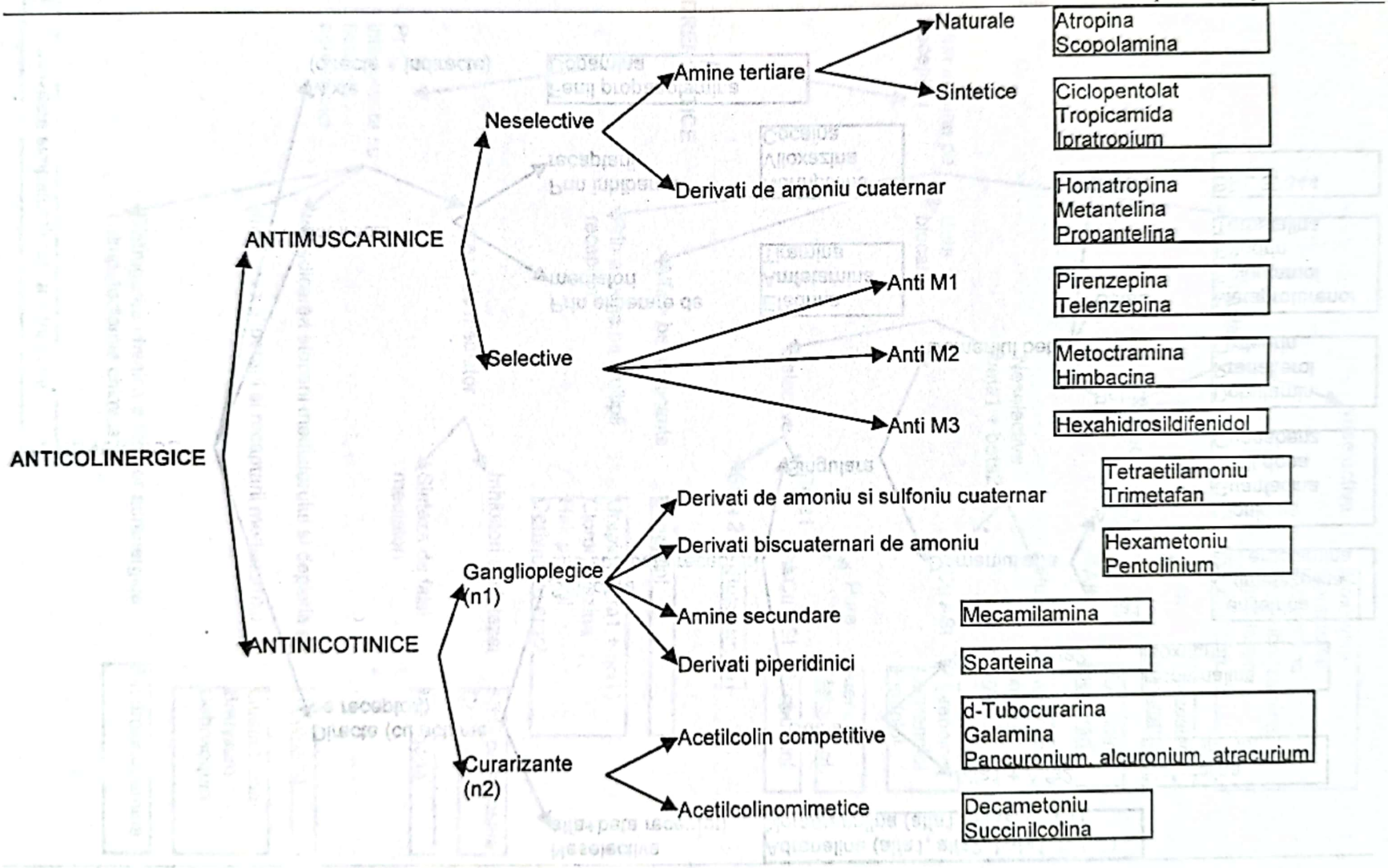
Acest capitol cuprinde farmacologia teritoriului colinergic (farmacologia sistemului nervos parasimpatic, la care adăugăm farmacologia curarizantelor, substanțe cu acțiune la nivelul plăcii motorii, teritoriu somatic, dar cu mediație colinergică) şi farmacologia teritoriului adrenergic. Înțelegerea farmacologiei acestui teritoriu impune o rememorare a cunoştințelor de fiziologie a SNV, cunoştințe predate anterior şi asupra cărora nu vom reveni decât unde considerăm strict necesar.

Clasificarea substanțelor care acționează în teritoriul vegetativ este prezentată în continuare.

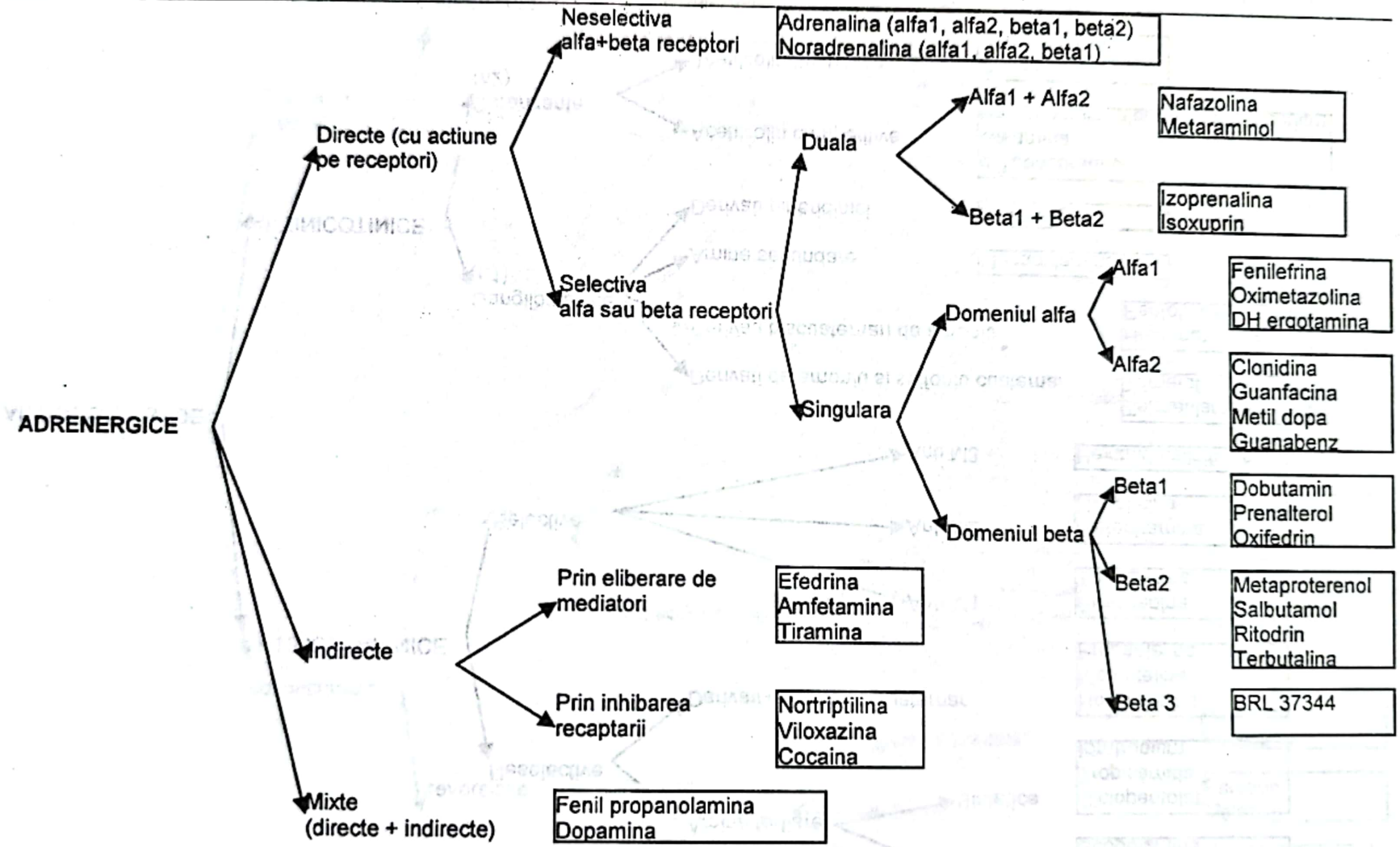
Scanned with OKEN Scanner



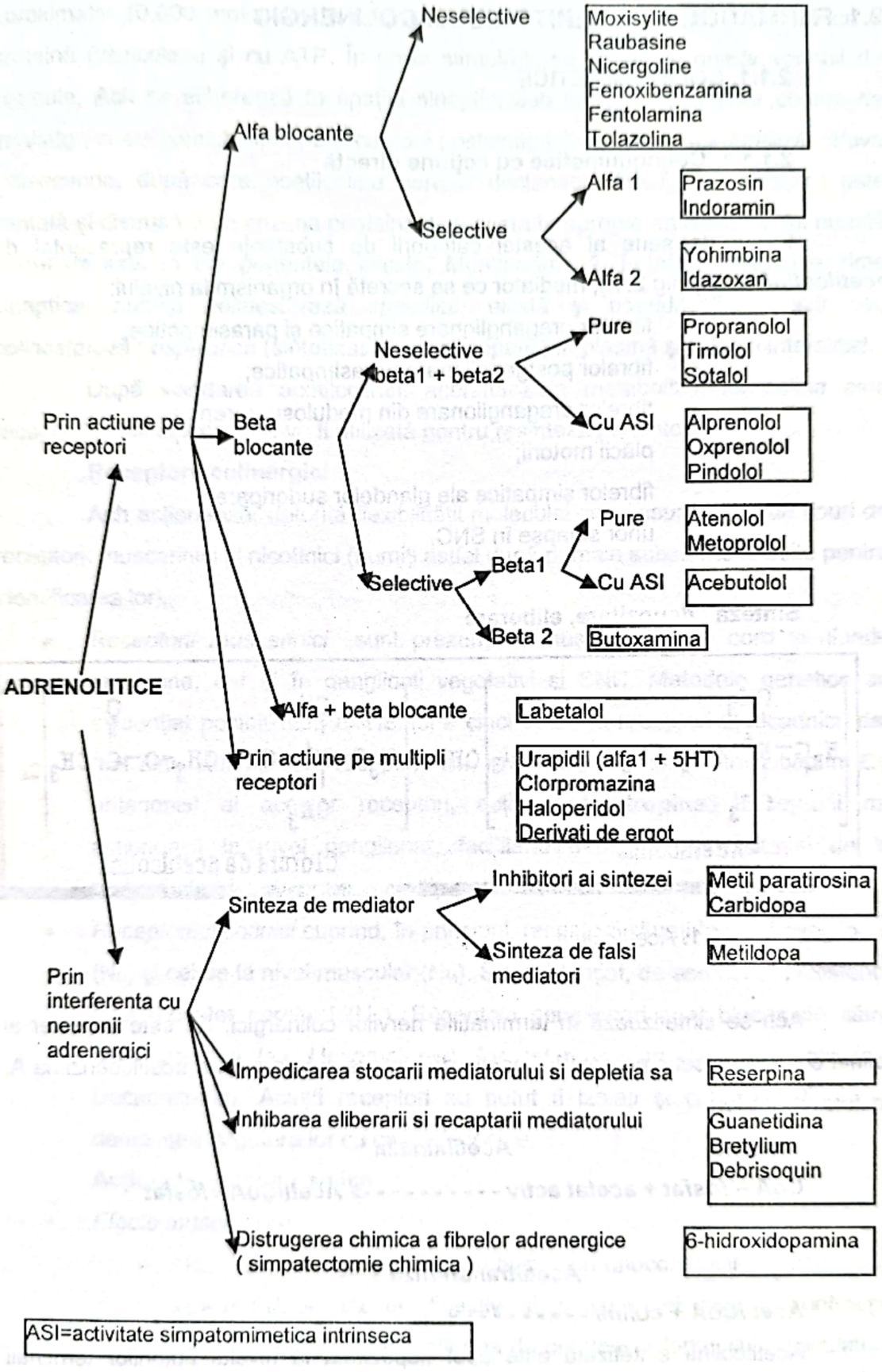
Scanned with OKEN Scanner



Scanned with OKEN Scanner



Scanned with OKEN Scanner



ASI=activitate simpatomimetica intrinseca

Scanned with OKEN Scanner

2.1. FARMACOLOGIA TERITORIULUI COLINERGIC

2.1.1. COLINOMIMETICE

2.1.1.1. Colinomimetice cu acţiune directă

Capul de serie al acestei categorii de substanţe este reprezentat de ***acetilcolină*** **(Ach)** (fig.2.1.), mediator ce se secretă în organism la nivelul:

- fibrelor preganglionare simpatice şi parasimpatice;
- fibrelor postganglionare parasimpatice;
- fibrelor preganglionare din medulosuprarenale;
- plăcii motorii;
- fibrelor simpatice ale glandelor sudoripare;
- unor sinapse în SNC.

Sinteză , depozitare, eliberare

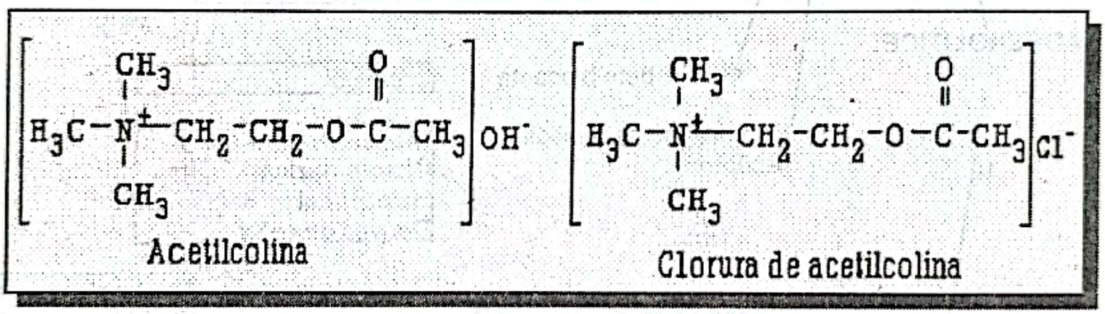


Figura 2.1. Acetilcolina

Ach se sintetizează în terminaţiile nervilor colinergici. Ea este un ester al colinei cu acidul acetic prezent în reacţia de sinteză sub formă de acetilcoenzima A, conform reacţiilor:

Acetilkinaza

CoA – fosfat + acetat activ - - - - - - - - - -> AcetilCoA +fosfat

Acetiltransferaza

AcetilCoA + colina - - - - - - - - - - - - - - >Acetilcolina +CoA

Acetilcolina sintetizată este apoi depozitată la nivelul butonilor terminali presinaptici în formă inactivă în veziculele terminale. Fiecare veziculă conţine

Scanned with OKEN Scanner

aproximativ 10.000 molecule de acetilcolină, care este depozitată împreună cu o proteină (veziculina) şi cu ATP. În urma stimulării, se sparg un număr variabil de vezicule, Ach se eliberează în spaţiul sinaptic, sub forma aşa numitor cuante de mediator, şi se fixează rapid pe receptorii postsinaptici. Tot procesul durează câteva milisecunde, după care acetilcolina care a declanşat stimulul pe receptor este captată şi distrusă de o enzimă postsinaptică aflată în apropierea receptorului numită **colinesterază,** în componentele iniţiale. Menţionăm că, în afara acestei enzime sinaptice, numită *colinesterază specifică,* există şi pseudocolinesterază sau *colinesterază nespecifică* (sintetizată la nivel hepatic) în plasmă şi lichidul interstiţial.

După scindarea acetilcolinei, acetatul este metabolizat iar colina este recaptată presinaptic, unde va fi utilizată pentru resinteza mediatorului.

Receptorii colinergici

Ach acţionează, datorită flexibilităţii moleculei sale, asupra a două tipuri de receptori: muscarinici şi nicotinici (numiţi astfel după primele substanţe folosite pentru identificarea lor).

- *Receptorii muscarinici* sunt prezenţi în muşchiul neted, cord şi glande endocrine, dar şi în ganglionii vegetativi şi SNC. Metodele genetice au evidenţiat posibilitatea existenţei a cinci tipuri de receptori muscarinici, dar mai bine studiaţi sunt receptorii m_1, m_2, şi m_3 cu mai multe subtipuri. Ca antagonist al acestor receptori, acţionează **atropina.** Receptorii m_1 acţionează la nivel ganglionar, facilitând transmiterea excitaţiei de la neuronii de tip n_1 la neuronii de tip n_2.
- *Receptorii nicotinici* cuprind, în principal, receptorii situaţi la nivel ganglionar (N_N) şi cei de la nivel muscular (N_M). S-a evidenţiat, de asemenea, existenţa unui receptor cerebral (N_C). Receptorii ganglionari sunt blocaţi de către ganglioplegice (ex. Hexametoniu), iar cei musculari de curarizante (ex. Decametoniu). Aceşti receptori au putut fi izolaţi şi caracterizaţi şi s-a demonstrat legătura lor cu canalele ionice.

Acţiuni farmacodinamice

- *Efecte muscarinice*
  - la nivelul *muşchilor netezi*: bronhoconstricţie, contracţia musculaturii tubului digestiv şi a veziculei biliare, contracţia musculaturii uterine. Acţiunea de creştere a tonusului musculaturii

Scanned with OKEN Scanner

netede e datorată stimulării receptorilor m_3 (prin intermediul fosfolipazei C).

- la nivelul *glandelor exocrine*: este stimulată intens secreţia glandelor sudoripare, salivare şi mai puţin secreţia gastrică intestinală şi pancreatică (acţiune pe receptorii m_3).
- La nivelul *ochiului* : mioză şi scăderea presiunii intraoculare;
- La nivelul *cardiovascular:* bradicardie (acţiune pe receptorii m_2) şi scăderea TA (acţiune pe receptorii m_3). ***Injectată i.v. poate duce la oprirea inimii.***

- *Efecte nicotinice*
  - stimularea ganglionilor simpatici şi parasimpatici, care se soldează cu eliberarea postsinaptică a mediatorilor specifici. Experimental, efectele nicotinice se evidenţiază clar, după blocarea efectelor muscarinice cu atropină.
  - stimularea medulosuprarenalei cu eliberarea de adrenalină şi noradrenalină;
  - contracţia muşchilor scheletici.

Ach nu trece bariera hemato-encefalică; efectele la nivel SNC sunt datorate aplicaţiilor directe.

Utilizări terapeutice

Datorită desfacerii rapide a moleculei sale şi a lipsei de selectivitate, Ach nu are indicaţii terapeutice

Pilocarpina

Este un derivat imidazolic, fiind un alcaloid extras din *Pilocarpus jaborandi*. Posedă acţiuni muscarinice asemănătoare acetilcolinei, dar de durată mai mare. Se utilizează, în special, în oftlamologie pentru tratamentul glaucomului (prin deschiderea canalelor de drenaj şi scăderea presiunii intraoculare). Constituie un antidot în intoxicaţiile cu atropină. Efectele adverse observate sunt: greţuri, vărsături, diaree, bradicardie, dispnee ş.a.

Colinomimetice directe de sinteză

Carbacolul şi ***metacolina*** sunt rezistente la colinesterază şi sunt utilizate ca agenţi antiglaucomatoşi şi, respectiv, stimulenţi ai motilităţii gastrointestinale.

Betanecolul este indicat în tratamentul distensiei vezicale postoperatorii şi a refluxului esofagian.

Scanned with OKEN Scanner

2.1.1.2. Colinomimetice indirecte (anticolinesterazice)

Sunt substanţe care intensifică transmisia colinergică prin blocarea colinesterazelor. Se utilizează, de obicei, ca agenţi antiglaucomatoşi şi în tratamentul miasteniei gravis. Din acest grup mai fac parte insecticidele şi gazele de luptă (gaze neurotoxice).

Agenţii reversibili, ***ezerina*** şi ***neostigmina,*** se leagă puternic de colinesteraze, care le hidrolizează foarte încet, timp în care enzimele nu pot fixa acetilcolina. Ezerina (physostigmina) este şi un antidot în intoxicaţia cu atropină. Neostigmina se utilizează în atoniile intestinale sau vezicale postoperatorii. Un alt agent ***Piridostigmina*** (Miostin®) este utilizat electiv în terapia miasteniei gravis. **Tacrina** este o substanţă nou descoperită, care interferă cu locul de legare al colinei de pe colinesterază. Aceasta constituie o speranţă în tratamentul bolii Alzheimer, unde pare să atenueze simptomele de demenţă.

Derivaţii organofosforaţi cuprind agenţi ce au utilizare medicală în glaucom (***ecotiophat***), cu numeroase efecte adverse; agenţi utilizaţi ca insecticide (***malation, paration***), ce dau adesea la om intoxicaţii acute şi cronice şi gaze neurotoxice (***tabun, sarin, soman***) extrem de periculoase.

Intoxicaţia cu derivaţi organo-fosforaţi, manifestată prin reacţii muscarinice exagerate, la care se adaugă simptome nervoase (cefalee, tremor, convulsii, confuzie, ataxie, deprimare cardio-circulatorie) şi efecte nicotinice (fasciculaţii musculare, tahicardie) se combate prin administrare i.v. de ***atropină*** - 2 mg la fiecare 15 minute cu controlul pupilei, la care se adaugă reactivatori de colinesterază (***pralidoxima*** - *Toxogonin*®) care desprind (destul de lent) toxicul de pe enzima inhibată, injectare de colinesterază pură şi terapie simptomatică.

2.1.2. ANTICOLINERGICE

În această categorie sunt grupate substanţe care se opun diferitelor acţiuni periferice şi centrale ale acetilcolinei, exercitând o acţiune de blocare selectivă a anumitor structuri colinergice. Ele se împart în:

A. parasimpaticolitice (antimuscarinice sau atropinice);
B. substanţe cu acţiune asupra sinapselor vegetative ganglionare şi centrale;
C. blocante neuromusculare (curarizante)

Scanned with OKEN Scanner

2.1.2.1. Parasimpaticolitice

Substanţele din această clasă sunt de origine vegetală (atropina şi scopolamina) sau obţinute prin sinteză. Atropina şi scopolamina sunt printre cele mai vechi droguri utilizate în medicină. Ele se extrag din plantele *„Atropa belladona", „Datura Stramonium", „Hyosciamus niger"* (mătrăguna, ciumăfaia, măselariţa). Compuşii extraşi din aceste plante sunt numiţi generic **alcaloizi din belladona,** cei mai cunoscuţi fiind d-hyosciamina (atropina) şi l-hyosciamina (scopolamina).

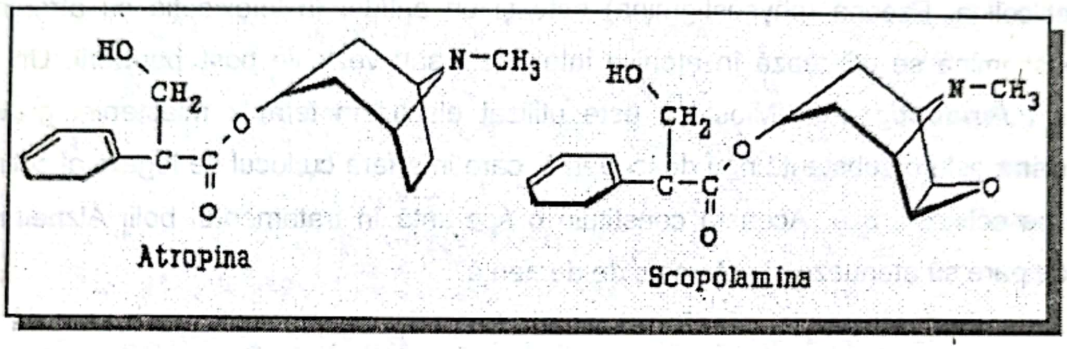


Figura 2.2. Atropina şi scopolamina

Chimic, ei sunt esteri ai acidului tropic cu baze organice complexe.

Izolată, atropina se prezintă sub forma unor ace incolore fără miros, cu gust amar, solubile în apă. Se utilizează în practică sub formă de sulfat de atropină cristalizat cu o moleculă de apă.

Farmacocinetică

Atropina şi scopolamina se absorb bine după administrare per os (scopolamina şi după administrare dermică). Difuzează bine în ţesuturi, sunt hidrolizate parţial la nivel hepatic, rezultând produşi inactivi, care, împreună cu un procent de substanţă nemetabolizată, se elimină urinar. Aplicată conjuctival la copii mici, atropina poate trece prin canalul lacrimonazal în faringe, apoi în stomac, absorbţia determinând intoxicaţie sistemică. La unele rozătoare (iepure), a fost pusă în evidenţă o atropinesterază care metabolizează foarte rapid alcaloidul.

Efecte farmacodinamice

Atropina şi scolpolamina acţionează competitiv cu acetilcolina, la nivelul receptorilor muscarinici din muşchii netezi şi ai cordului, precum şi la nivelul glandelor exocrine.

Deosebim acţiuni periferice şi acţiuni centrale.

Scanned with OKEN Scanner

- **Acțiuni periferice**

Aparat cardiovascular: la doze clinice mici, se observă bradicardie, prin stimulare vagală, dar cu creşterea dozei se obține *tahicardia* caracteristică, rezultată prin blocarea efectelor vagului la nivelul nodului sinoatrial. La doze uzuale, se obține şi o uşoară hipertensiune, dar dozele mari dau hipotensiune datorită deprimării centrului vasomotor şi vasodilatației periferice, mai evidentă la nivelul tegumentului toracic şi al feței.

Aparat digestiv: dozele medii şi mari de atropină au efect spasmolitic asupra musculaturii tubului digestiv (inclusiv a veziculei biliare). Secrețiile glandelor digestive sunt inhibate de atropină, ceva mai puțin fiind deprimată secreția gastrică.

Secreția lacrimală sudorală şi bronşică sunt, de asemenea, inhibate.

Aparatul respirator: atropina îndepărtează bronhoconstricția dată de acetilcolină.

La nivel ocular: determină midriază însoțită de cicloplegie. La atropină, efectul apare în 30-60 minute şi durează 7-14 zile. Scopolamina determină o midriază de cinci ori mai intensă, având avantajul unei cicloplegii moderate şi de durată mai scurtă.

La nivelul tractului urinar: atropina relaxează detrusorul şi contractă sfincterul vezical, ceea ce favorizează retenția urinară; are efecte slabe asupra ureterelor.

- **Acțiuni centrale**

Dozele uzuale (0,5 – 1mg) de atropină dau excitație, predispunând la stări euforice şi agitație. Dozele mari dau halucinații şi dezorientare mentală. Se constată şi o creştere a temperaturii corpului, datorită dereglării mecanismelor centrale de termoreglare.

Scopolamina determină inhibarea activității sistemului nervos, având proprietăți sedative şi anticontracturante cu predispoziție spre somn. Scopolamina determină amnezie retrogradă.

Butilscopolamina nu trece bariera hematoencefalică, fiind astfel lipsită de efecte la nivel central.

Utilizări terapeutice:

• *ulcerul peptic* – deşi în arsenalul terapeutic au pătruns substanțe noi mult mai eficiente, totuşi, unii autori susțin utilitatea acestor medicamente în perioada acută a bolii la bolnavi cu hipersecreție marcată;

Scanned with OKEN Scanner

• *tulburări funcționale gastro-intestinale:* colicile intestinale, spasmul piloric, eructațiile și diareea răspund favorabil la tratamentul cu atropinice; colicile biliare și renale pot fi tratate cu aceste substanțe, dar este necesară și asocierea unui analgezic narcotic;

• *în oftalmologie* în tratamentul iritelor și iridociclitelor și mai puțin în scop diagnostic, deoarece s-au realizat substanțe cu calități superioare;

• *ca antidot* în intoxicația cu derivați organofosforați (a se vedea capitolul anticolinesterazice);

• *în preanestezie* - în vederea reducerii secrețiilor bronșice;

• *în boala Parkinson* efectul este relativ, atropina reducând rigiditatea și hipersalivația, fără a influența tremorul, care este, însă, suprimat într-un grad mai mare de scopolamină; efecte superioare se obțin cu benzatropină;

• *în răul de mișcare* – scopolamina este superioară atropinei și se administrează transdermal;

• *în scop diagnostic* pentru precizarea unor tulburări de conducere atrioventriculară (ex. sindromul Wolf-Parkinson-White).

Contraindicații: la prostatici și glaucomatoși.

Efecte adverse: uscăciunea gurii, dificultăți de vorbire și înghițire, vedere tulbure, retenție urinară la vârstnici, amețeli, senzație de oboseală.

Succedanee atropinice

Sunt substanțe de sinteză, realizate pentru utilizare ca midriatice, spasmolitice și antiparkinsoniene.

Midriatice. Se utilizează ***homatropina*** (midriaza are durată până la 4 zile) ***ciclopentolatul*** (midriază până la 24 ore) și **tropicamida** (midriaza 4 – 6 ore).

Spasmolitice. Se utilizează ***propantelina, butilscopolamina, glicopirolatul*** și un blocant al receptorilor muscarinici ganglionari (subtipul M_1) și din celulele parietale gastrice (subtipul M_3), ***pirenzepina.*** Pirenzepina este superioară atropinei în tratamentul ulcerului gastroduodenal deoarece nu este suficient de lipofilă pentru a trece bariera hematoencefalică. Pentru tratamentul colicilor biliare sau renale, în farmacii, se găsește un amestec de butilscopolamină și noraminofenazonă condiționat sub formă de fiole, care se injectează i.v. lent *(Scobutil compus).* ***Ipratropium*** este un derivat de amoniu cuaternar care este utilizat pe cale inhalatorie în bronșita cronică obstructivă.

Scanned with OKEN Scanner

2.1.2.2 Substanţe cu acţiune ganglionară

Definiţie şi clasificare

Sunt substanţe care împiedică transmisia influxului nervos de la fibrele preganglionare la fibrele postganglionare. Se împart în:

a. substanţe iniţial excitante şi apoi deprimante ale sinapselor ganglionare (substanţe ***nicotinice*** sau ***ganglionare***).

b. substanţe deprimante ale sinapselor ganglionare (***ganglioplegice***).

Acestea acţionează în două moduri: **hexametoniul** se fixează în canalele ionice, prevenind influxul de sodiu, iar **mecamilamina** şi **trimetafanul** acţionează competitiv cu Ach, la nivelul receptorilor nicotinici postganglionari.

a. Substanţele nicotinice

Cuprind nicotina, lobelina, coniina şi pelletierina, droguri de natură vegetală, fără întrebuinţare terapeutică actuală semnificativă.

Nicotina este o substanţă cu ajutorul căreia au putut fi identificaţi receptorii nicotinici. Este un alcaloid extras din frunzele de tutun (*Nicotiana tabacum),* de consistenţă lichidă, incolor, inodor, higroscopic. La aer, se brunifică şi emană miros de piridină, datorită descompunerii parţiale a nicotinei la temperatura camerei. Este solubilă în apă şi solvenţi organici.

Acţiune farmacodinamică. Acţiunea de blocare ganglionară se face în două faze: o primă fază, care se instalează imediat după perioada de stimulare şi coincide cu depolarizarea ganglionului, şi o a doua fază, care urmează după câteva secunde şi durează după aparenta instalare a potenţialului ganglionar sau chiar a unei hiperpolarizări. Datorită acestor acţiuni bifazice, nicotina produce bradicardie, apoi tahicardie, hipertensiune urmată de hipotensiune, stimularea respiraţiei, accentuarea peristaltismului, tremor şi convulsii urmate de paralizie motorie.

Farmacocinetica. Se absoarbe rapid pe toate căile, inclusiv percutan. Se metabolizează la nivelul ficatului, dar şi la nivel pulmonar şi renal, metaboliţii eliminându-se prin urină. Este, de asemenea, excretată şi în lapte, la mamele care fumează în perioada de alăptare. La marii fumători, determină fenomenul de toleranţă.

Scanned with OKEN Scanner

Fenomenele cronice de **intoxicație nicotinică** se evidențiază la marii fumători şi se manifestă prin iritație bronşică şi faringiană, creşterea riscului de producere de emfizem şi cancer pulmonar, pentru boli coronariene, arterite periferice ş.a. Mortalitatea la naştere este semnificativ crescută la nou născuții proveniți din mame fumătoare, iar copii se dezvoltă mai lent decât cei născuți din părinți nefumători. Pentru tratamentul tabagismului cronic, se impune întreruperea fumatului, utilizarea de țigări denicotinizate, utilizarea gumei de mestecat cu nicotină (Nicorette®) sau a unor sisteme transdermale ce conțin nicotină cu absorbție lentă.

b. Ganglioplegicele

Acționează brutal asupra vaselor, determinând prăbuşirea tensiunii arteriale, fenomen mai evident în ortostatism. Aceşti agenți au fost utilizați pentru monitorizarea crizelor de HTA, până când au fost realizați compuşi cu calități superioare. Întrucât hipotensiunea ortostatică poate determina colaps sau lipotimie, se recomandă menținerea bolnavului în clinostatism cât este sub influența medicamentului.

Sunt numeroase reacțiile adverse în urma tratamentului cu aceşti agenți: constipație, retenție urinară, tulburări de vedere, uscăciunea gurii, colaps, lipotimie. La utilizarea ***mecamilaminei,*** s-au constatat insomnie, confuzie, depresie mentală şi, uneori, convulsii. ***Trimetafanul*** se utilizează în neurochirurgie pentru „hipotensiunea controlată" (metodă cu care se evită sângerări în regiunea cefalică), precum şi în urgențele hipertensive (exemplu în anevrismul disecant de aortă).

Numeroasele efecte adverse şi găsirea unor agenți terapeutici superiori calitativ au făcut ca aceste medicamente să păstreze mai mult un interes experimental.

2.1.2.3. Blocantele neuromusculare (curarizantele)

Din acest grup fac parte substanțe care acționează la nivelul joncțiunii mioneurale, unde inhibă transmisia influxului nervos, producând relaxarea sau paralizia musculaturii striate, cu păstrarea excitabilității directe a muşchilor. În funcție de modul de acțiune, deosebim:

Scanned with OKEN Scanner

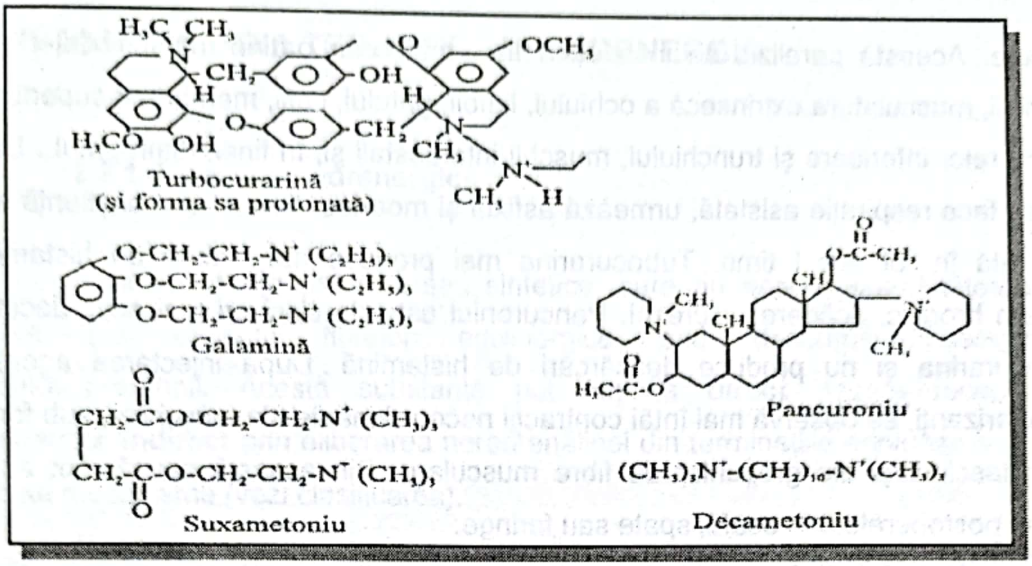


Figura 2.3. Principalele substanţe curarizante – structură chimică

a) acetilcolinocompetitive (nedepolarizante sau pahicurare) – de exemplu ***d-tubocurarina, galamina, pancuronium, vecuronium, alcuronium, atracurium.***

b) acetilcolinomimeticele (depolarizante sau leptocurare) – ex. ***decametoniul, succinilcolina.***

Farmacocinetică.

Fiind amine cuaternare, medicamentele din această categorie nu se pot administra per os, deoarece nu se absorb. Se preferă calea i.v. Tubocurarina se metabolizează lent, fiind eliminată în mare parte nemetabolizată. Atracurium se degradează spontan, fără participarea enzimelor. Succinilcolina este hidrolizată rapid de esterazele plasmatice.

Farmacodinamie

a) Agenţii nedepolarizanţi de tipul ***tubocurarinei*** acţionează la nivelul plăcii motorii prin antagonism competitiv cu receptorii N. Acetilcolina se eliberează, dar, în prezenţa agentului blocant, depolarizarea membranei postsinaptice nu poate avea loc. Se înregistrează o blocare fără stimulare iniţială, excesul de acetilcolină putând înlătura blocul.

b) Agenţii depolarizanţi, cum este ***succinilcolina,*** acţionează asemănător cu un exces de acetilcolină, determinând o depolarizare iniţială a plăcii motorii şi împiedicând apoi repolarizarea sa.

După injecţia i.v. de tubocurarină sau medicamente analoge, paralizia musculară începe în mai puţin de două minute şi atinge maximum de efect în cinci

Scanned with OKEN Scanner

minute. Această paralizie se instalează în următoarea ordine: muşchii feţei şi ai mimicii, musculatura extrinsecă a ochiului, limbii, gâtului, cefii, membrelor superioare, membrelor inferioare şi trunchiului, muşchii intercostali şi, în final, diafragmul . Dacă nu se face respiraţie asistată, urmează asfixia şi moartea. Starea de conştienţă este păstrată în tot acest timp. Tubocurarina mai produce descărcare de histamină, spasm bronşic, scăderea diurezei. Pancuroniul este de cinci ori mai activ decât d-tubocurarina şi nu produce descărcări de histamină .După injectarea agenţilor depolarizanţi, se observă mai întâi contracţii necoordonante ale muşchilor, sub forma unor fasciculaţii ale grupurilor de fibre musculare. Din această cauză, pot apare dureri postoperatorii în ceafă, spate sau faringe.

Utilizări clinice:

- pentru relaxare musculară în timpul anesteziei;
- pentru anihilarea convulsiilor în elecroşocurile utilizate în tratamentul unor boli psihice;
- pentru atenuarea contracturilor din tetanos.

Contraindicaţii: insuficienţă renală

Interacţiuni: Unele droguri posedă şi un grad de acţiune de blocare neuromusculară, astfel că, utilizate concomitent cu agenţii blocanţi, trebuie modificate dozele astfel:

- când se utilizează ca anestezic halotanul, reducerea va fi de 20%;
- efectul curarei este intensificat de utilizarea concomitentă a kanamicinei, gentamicinei, polimixinei B, colistinei;
- chinidina şi xilina pot determina reapariţia curarizării, dacă se aplică postoperator în mod neadecvat.

Reacţii adverse:

- prelungirea apneei în perioada postoperatorie. Pentru combaterea apneei date de curara şi galamină, se administrează neostigmină, asociată cu calciu, şi se face respiraţie asistată. Pentru apneea după succinilcolină (datorată fie supradozării, fie unei enzimopatii farmacogenetice), se administrează colinesterază sau se perfuzează plasmă de la alt individ. Pentru decametoniu, nu există antidot, singurele manevre indicate fiind respiraţia asistată şi oxigenoterapia.

Alţi agenţi miorelaxanţi, cu loc de acţiune altul decât placa neuromotorie, vor fi descrişi la capitolul de farmacologie a SNC.

Scanned with OKEN Scanner

2.2. FARMACOLOGIA TERITORIULUI ADRENERGIC

2.2.1. Substanțe adrenergice

Sunt substanțe naturale sau sintetice, care au acțiuni asemănătoare cu acelea ale excitării fibrelor adrenergice sau descărcării hormonilor medulosuprarenali. Aceste substanțe pot acționa **direct** asupra receptorilor adrenergici, **indirect** prin eliberarea noradrenalinei din terminațiile nervoase sau prin ambele mecanisme (vezi clasificarea).

Deoarece ***adrenalina, noradrenalina, dopamina*** (substanțe endogene) posedă un nucleu comun catecolic, ele au fost numite **catecolamine**. La acestea se adaugă şi derivatul sintetic ***izoprenalină*** *(izoproterenol)*.

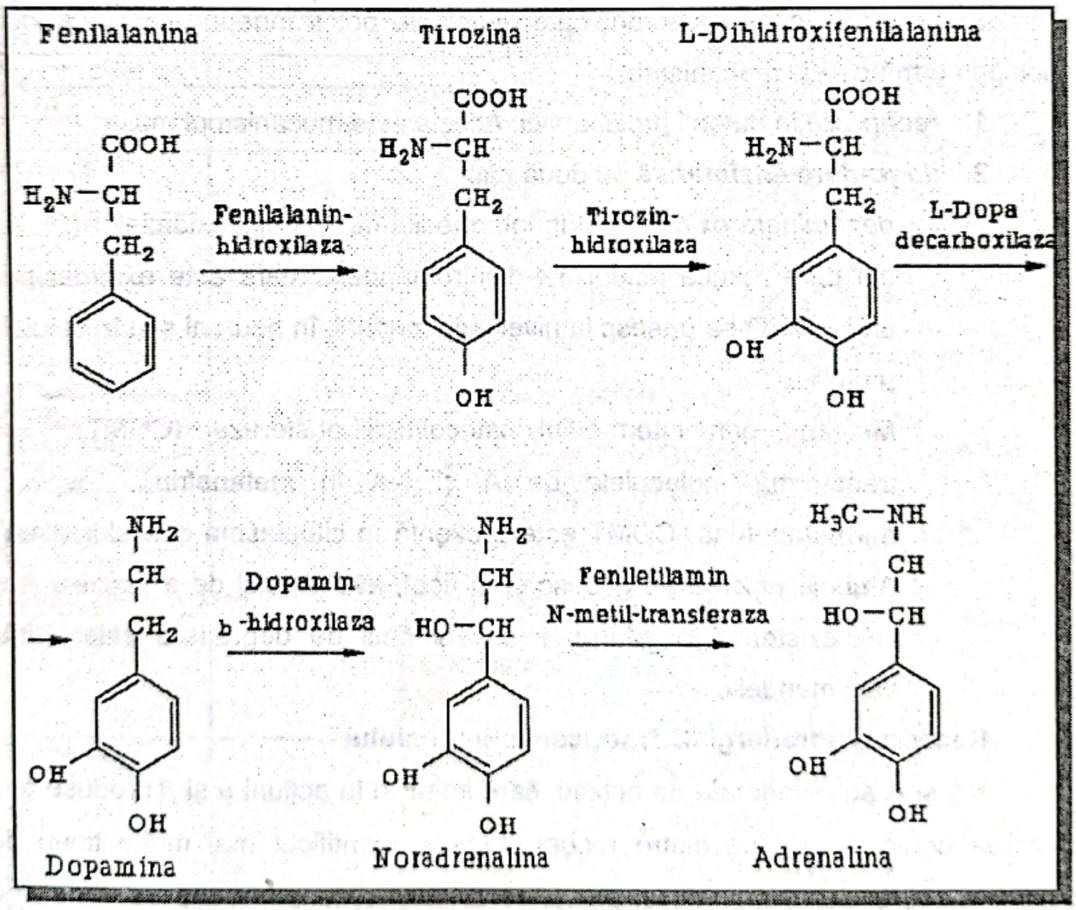


Figura 2.4. Biosinteza catecolaminelor

Catecolaminele endogene se mai găsesc în țesuturile care conțin celule cromafine (medulosuprarenala în special). Dopamina este, mai ales, prezentă în substanța cenușie, în special în nucleul caudat, unde are și rol de neurotransmițător. Ea este, de asemenea, un precursor al adrenalinei și noradrenalinei, după cum se poate observa din figura 2.4..

În veziculele axonilor adrenergici, catecolaminele sunt depozitate împreună cu ATP (proporție 4:1), acesta având rol de cotransmițător (via receptorii P_2).

Tot în vezicule, se găsește și o proteină solubilă (chromogranina), lipide, Ca^{2+} și Mg^{2+}.

În medulosuprarenală, procentul de noradrenalină este de 20%, restul fiind adrenalină. În butonii terminali, procentul este inversat. Mecanismul eliberării este calciu-dependent. Se admite existența și a unui procent de catecolamine libere, cu rol important în transmiterea impulsului nervos.

După acțiunea pe receptori, catecolaminele pot fi îndepărtate de la locul acțiunii prin următoarele mecanisme:

1. ***recaptare*** în butonii presinaptici. Acesta este mecanismul major;
2. ***degradare enzimatică*** pe două căi:
   - *dezaminare oxidativă,* prin intermediul monoaminooxidazelor (MAO), din care rezultă acidul 3,4-dihidromandelic, care este excretat prin urină; MAO se găsesc la nivel mitocondrial, în neuroni sau în celulele „țintă".
   - *Metilare,* prin intermediul catecolmetiltransferazei (COMT), care transformă moleculele de A și NA în metanefrină, respectiv normetanefrină. COMT este prezentă în citoplasma celulelor „țintă". Ambele enzime se găsesc și în ficat, având rolul de a inactiva A și NA existente în sânge. Produsul final de degradare este acidul vanilmandelic.

Receptori adrenergici. Traducerea semnalului

NA și **A** au o varietate de acțiuni, care se divid în acțiuni α și β produse prin stimularea unuia sau altuia dintre receptori. S-au identificat mai multe tipuri de receptori α (α_1 și α_2) și β (β_1, β_2, β_3) și cercetările continuă. S-au identificat, de asemenea, numeroase subtipuri de receptori, în funcție de organele, speciile și procedeele genetice de reconstituire a acestora. Cercetările sunt în plină desfășurare și anii următori vor aduce cu siguranță noi descoperiri. De aceea, pentru utilitatea

Scanned with OKEN Scanner

practică, ne vom axa numai pe acele cunoştinţe care au rezonanţă în farmacoterapie. Astfel, vom insista pe acţiunile observate după stimularea receptorilor α_1, α_2, β_1 şi β_2, receptori presinaptici şi postsinaptici.

Tabel nr. 2.1. Caracteristicile receptorilor adrenergici

Ţesuturi şi efecte	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Muşchi neted					
Vase	constricţie	constricţie		dilatare	
Bronhii	constricţie			dilatare	
Tract gastrointestinal	relaxare	relaxare (efect presinaptic)		relaxare	
Sfincter gastrointestinale	contracţie				
Uter	contracţie			relaxare	
Detrusor vezical				relaxare	
Sfincter vezical	contracţie				
Tract seminal	contracţie			relaxare	
Muşchi radiar iris	contracţie				
Muşchi ciliar iris				relaxare	
Cord					
Ritm			creştere		
Forţă de contracţie			creştere		
Muşchi scheletici				Tremor Creşte masa musculară şi viteza de contracţie Glicogenoliză	Termogeneză
Ficat	Glicogenoliză			Glicogenoliză	
Ţesut adipos					Lipoliză Termogeneză
Insule pancreatice		Scade secreţia de insulină			
Terminaţii nervoase					
Adrenergice		Scade eliberarea de mediator	Creşte eliberarea de mediator		
Colinergice		Scade eliberarea de mediator			
Glande salivare	Secreţie K^+		Secreţie de amilază		
Trombocite		agregare			
Mastocite				Inhibiţia eliberării de histamină	

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii α_2 sunt situaţi presinaptic, în terminaţiile adrenergice (inhibă eliberarea de mediator), în SNC şi în periferie, unde mediază efecte ca vasoconstricţie, inhibarea lipolizei şi eliberarea de renină. Receptorii α_1, β_1 şi β_2 sunt situaţi predominant postsinaptic la nivelul cordului, vaselor, hepatocitelor, bronhiilor, uterului. Menţionăm că şi receptorii β_2 au fost identificaţi şi presinaptic, nivel la care au rolul de a stimula eliberarea de mediator.

Efectul farmacodinamic se realizează numai după interacţiunea receptorilor cu variate **proteine de cuplare** sau **mesageri secunzi**. Astfel:

- **receptorul** α_1 este în legătură cu fosfatidilinositol fosfatul, care este hidrolizat în inositoltrifosfat (IP_3) şi diacilglicerol. Aceşti mesageri determină eliberarea Ca^{2+} din reticulul endoplasmatic, iniţiind astfel contracţia musculară.
- **receptorul** α_2, precum şi receptorii β_1, β_2, şi β_3 acţionează prin intermediul unei proteine de cuplare tip G, stimulatoare (Gs) sau inhibitoare (Gi), influenţează sistemul adenilciclază - ciclic AMP, determinând creşterea sau scăderea acestui mesager secund care determină, în funcţie de ţesut, răspunsul farmacodinamic specific. Proteinele din seria G sunt mai numeroase, în prezent efectuându-se cercetări asupra implicaţiilor activităţii lor în procesele normale şi patologice.

Tabel nr. 2.2. Efectul perfuziei intravenoase de adrenalină şi noradrenalină (+ creştere; - scădere; 0 nemodificat)

Efect	Adrenalina	Noradrenalina
Cardiac		
ritm cardiac	+	-
volum bătaie	++	++
aritmii	++++	++++
flux sangvin coronar	++	++
Presiune sangvină		
presiune arterială sistolică	+++	+++
presiune arterială medie	+	++
presiune arterială diastolică	+,0,-	++
presiune pulmonară medie	++	++
Circulaţie periferică		
rezistenţă periferică totală	-	++
flux sangvin cerebral	+	0,-
flux sangvin muscular	+++	0,-
flux sangvin cutanat	--	--
flux sangvin renal	-	-
flux sangvin splanhic	+++	0,+
Efecte metabolice		
consum de oxigen	++	0,+
glicemie	+++	0,+
acid lactic sangvin	+++	0,+
Sistem nervos central		
respiraţie	+	+
senzaţii subiective	+	+

Scanned with OKEN Scanner

Efecte farmacodinamice

În completarea acțiunilor prezentate în tabelul 2.2, se mai pot face mențiuni cu privire la variatele efecte farmacodinamice:

- la nivelul SNC, adrenalina exercită o acțiune mai slabă, determinând fenomene trecătoare la anxietate, tremor de origine centrală, cefalee, insomnie, hipertermie şi senzație de slăbiciune în membrele inferioare, care sunt şi RA observate după administrarea substanțelor.
- Adrenalina mai determină stimularea glicolizei, creşterea acidului lactic din sânge, creşterea consumului de oxigen şi a metabolismului bazal cu 20-30%.
- Stimularea lipolizei este interpretată de către unii autori ca fiind un efect al acțiunii la nivelul receptorilor β_3.

Farmacocinetica

Distrugerea rapidă în tubul digestiv şi ficat contraindică administrarea adrenalinei per os. Noradrenalina se poate aplica şi local, aşa cum se procedează în hemoragiile nazale şi gingivale (postextracție). După injectare, adrenalina se leagă de proteinele plasmatice şi de eritrocite. Difuzează rapid în țesuturi, unde este fixată şi inactivată, fapt ce explică durata scurtă de acțiune a acestei substanțe. Izoproterenolul (izoprenalina) poate fi administrat sublingual, per os, în aerosoli şi injectabil. Este metabolizat şi eliminat asemănător adrenalinei. Etilefrina este un derivat sintetic, care se poate administra per os, dar a cărui afinitate pentru receptori este mai scăzută ca a agoniştilor deplini.

Utilizări terapeutice

Aceste utilizări sunt bazate, în special, pe acțiunea vasoconstrictoare, stimulantă cardiacă şi bronhodilatatoare.

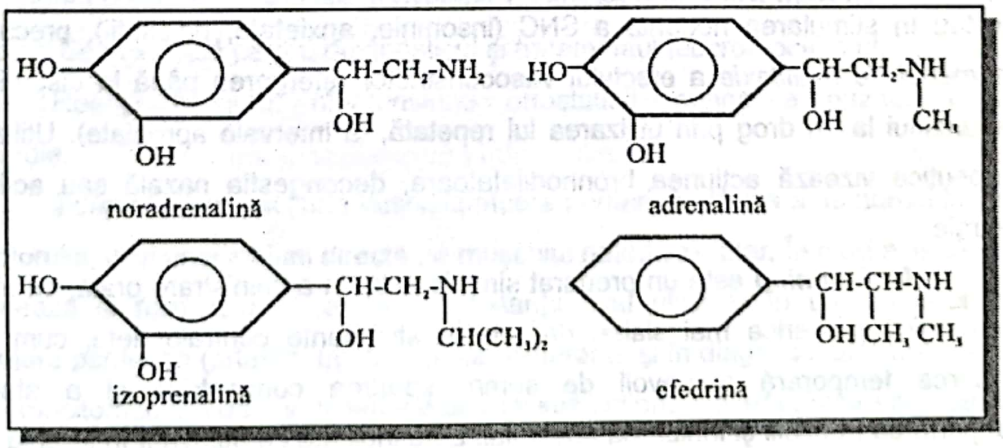


Figura 2.5. Structura chimică a celor mai importante simpatomimetice

Scanned with OKEN Scanner

Adrenalina se utilizează în amestec cu anestezicele locale, pentru a prelungi activitatea acestora. Ea mai poate fi injectată direct în cord, pentru resuscitare cardiacă.

Noradrenalina se utilizează în tratamentul hipotensiunii şi al şocului.

Substanţele cu acţiune directă, selectivă dual pe receptorii alfa (α_1 şi α_2), de tipul nafazolinei, sunt utilizate ca vasoconstrictoare locale.

Substanţele cu acţiune pe receptorii beta (β_1 şi β_2) sunt utilizate în terapia astmului (exemplu izoprenalina - Bronhodilatin®), cu menţiunea că utilizarea lor determină şi efecte nedorite datorită stimulării receptorilor β_1 (tahicardie, creşterea consumului de oxigen al cordului, fenomene ce pot determina ischemie miocardică).

Stimulantele α_1 **(fenilefrina, oximetazolina)** se utilizează în terapia hipotensiunii sau ca vasoconstrictor local.

Stimulantele α_2 **(clonidina, metildopa)** sunt indicate în terapia anumitor forme de hipertensiune, având efecte adverse notabile.

Substanţele agoniste pe receptorii β_1 **(dobutamina, prenalterol)** se utilizează în tratamentul blocului cardiac complet.

Agoniştii β_2 **(metaproterenol, salbutamol, terbutalina)** se utilizează, în special, în terapia astmului bronşic. Aceste substanţe prezintă avantajul că nu sunt degradate de COMT.

Simpatomimeticele indirecte, a căror acţiune se realizează prin eliberarea de mediatori, au utilizări variate, în funcţie de efectele periferice şi centrale.

Efedrina este un alcaloid obţinut iniţial din planta *Ephedra vulgaris*, apoi sintetizat. Are avantajul că poate fi administrat per os şi nu este distrus de MAO. Are efect stimulant asupra SNC. Produce atât efecte α, cât şi β. Efectele secundare constau în stimularea nedorită a SNC (insomnie, anxietate, palpitaţii), precum şi *fenomenul de tahifilaxie* a efectului vasoconstrictor (ştergerea până la dispariţie a răspunsului la un drog prin utilizarea lui repetată, la intervale apropiate). Utilizările terapeutice vizează acţiunea bronhodilatatoare, decongestia nazală sau acţiunile centrale.

Amfetamina este un preparat sintetic activ în administrare orală, cu efecte adrenergice periferice mai slabe, dar efecte stimulante centrale nete, cum ar fi scăderea temporară a nevoii de somn, sporirea concentrării şi a atenţiei, îndepărtarea oboselii şi inhibarea apetitului. Este indicată ca adjuvant în terapia unor forme de epilepsie (pentru stimularea scoarţei cerebrale). Efectele adverse (cefalee,

Scanned with OKEN Scanner

palpitații, tremor, epuizare) și faptul că dă dependență au limitat drastic utilizarea substanței. Amfetamina și metamfetamina, cunoscute și sub denumirea generică de „amine stimulante", sunt considerate substanțe de „dopaj", fiind interzisă utilizarea lor de către sportivi.

Dopamina determină creșterea presiunii arteriale cu creșterea debitului cardiac și renal (ultimul efect alături de vasodilatație renală), reprezentând un avantaj în tratamentul hipotensiunii și a șocului.

Inhibitorii de monoaminooxidaze vor fi prezentați la capitolul psihotrope.

2.2.2. Substanțe antiadrenergice

În acest capitol se includ substanțe care se opun acțiunilor produse prin stimularea nervilor adrenergici sau acțiunilor catecolaminelor, precum și substanțe care exercită variate efecte inhibitorii la nivelul neuronilor adrenergici. Sistematizarea acestor categorii de agenți farmacologici a fost prezentată în clasificarea de la începutul capitolului, clasificare bazată pe mecanismul de acțiune.

2.2.2.1. Blocantele alfa-adrenergice

Substanțele din această grupă pot acționa neselectiv, blocând atât receptorii α_1, cât și α_2 sau selectiv. Unele posedă și efecte proprii, fără legătură cu blocada adrenergică.

Fenoxibenzamina determină scăderea tensiunii arteriale, fenomen mai evident la hipertensivi. O doză de medicament determină o acțiune mai mare de 24 ore, datorită combinației stabilite (covalente), care se realizează între medicament și receptor. Se utilizează pentru diagnosticul și tratamentul feocromocitomului.

Reacții adverse: hipotensiune ortostatică, congestie nazală, mioză, tahicardie.

Tolazolina are acțiune vasodilatatoare periferică, datorată nu numai blocării receptorului, ci și unei acțiuni directe pe mușchiul neted vascular. În mod asemănător acționează și ***fentolamina***, ambele substanțe fiind utilizate în terapia unor boli vasculare periferice (arterite, trombangeită obliterantă și în diagnosticul și tratamentul feocromocitomului). Toate substanțele de mai sus acționează atât asupra receptorilor α_1 postsinaptici, cât și asupra receptorilor α_2 presinaptici.

Scanned with OKEN Scanner

Prazosinul, terazosinul, doxazosinul, alfuzosinul – antagonişti α_1, sunt substanţe antihipertensive utile, deoarece nu produc tahicardie. Se mai utilizează în adenomul de prostată, deoarece favorizează micţiunea Reacţii adverse: cefalee, hipotensiune ortostatică (numai la începutul tratamentului), ameţeli, somnolenţă.

Yohimbina – antagonist selectiv pe receptorii α_2. Este un alcaloid care se extrage din coaja arborelui *Corynanthe yohimbe*. Provoacă o vasodilataţie pronunţată, fapt pentru care s-a utilizat în tratamentul unor forme de impotenţă şi frigiditate. Are toxicitate sistemică mare.

2.2.2.2. Blocantele beta-adrenergice

Agenţii blocanţi beta-adrenergici împiedică efectele obţinute prin stimularea acestor receptori în mod selectiv. Unii dintre compuşi sunt dotaţi şi cu activitate simpaticomimetică intrinsecă (ASI), fapt util în tratamentul anumitor forme de boală.

2.2.2.2.1. Propranololul – se află în arsenalul terapeutic de peste 35 de ani, fiind primul beta blocant utilizat pe cale largă. Este un beta blocant neselectiv, înrudit cu izoprenalina, enantiomerul levogir fiind forma activă.

Farmacocinetică. După administrare per os absorbţia digestivă este de 90%, iar biodisponibilitatea de aproximativ 30% (efect al primului pasaj 60%!). Se metabolizează hepatic (metabolitul activ 4-hidroxi propranolol) şi se excretă biliar şi renal. Se poate administra şi injectabil.

Farmacodinamie. Fiind un blocant neselectiv determină efect cronotrop şi inotrop negativ, scade activitatea reninei plasmatice, determinând reducerea hipertensiunii. Are efect anxiolitic, hipoglicemiant şi favorizează bronhoconstricţia.

Utilizările clinice cuprind:

- **angina pectorală** - pentru prevenirea crizelor, deoarece determină bradicardie şi scade consumul de oxigen al miocardului.
- ca antiaritmic, în **tahicardiile supraventriculare.**
- ca **antihipertensiv** – pentru obţinerea acestui efect se folosesc doze de 3-4 ori mai mari ca cele utilizate în angina pectorală (acţiunea se realizează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină).
- în **infarctul de miocard.**
- în unele forme de **migrenă.**
- pentru combaterea **tracului** (efect anxiolitic).

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii adverse: bronhoconstricţia, insuficienţa cardiacă, bradicardie, bloc AV, răcirea extremităţilor, senzaţia de oboseală, somnolenţă, coşmaruri, hipoglicemie la diabetici, întârzierea ejaculării, hipoacuzie. Tratamentul cronic cu propranolol nu se întrerupe brusc, deoarece poate precipita sau favoriza apariţia unui infarct de miocard.

Interacţiuni. Propranololul potenţează efectele medicamentelor antidiabetice, antihipertensive şi diminuă efectele antiinflamatoarelor şi antihistaminicelor.

2.2.2.2.2. Betablocantele mai recente (peste 25 în uz în Europa) evită unele dintre neajunsurile propranololului şi au unele acţiuni proprii. Astfel:

- ***timololul*** – pe lângă proprietăţile cardiovasculare asemănătoare propranololului, posedă şi proprietatea de a reduce formarea umorii apoase, ceea ce îl face un agent antiglaucomatos util;
- ***metoprololul, atenololul, acebutololul*** – agenţi cardioselectivi, cu afinitate crescută pentru receptorii β_1 – sunt utili în tratamentul hipertensiunii arteriale şi al anginei pectorale, fiind mai bine toleraţi de astmatici şi diabetici;
- ***metaproterenol, salbutamol, terbutalina*** – stimulează receptorii β_2 şi sunt utilizaţi în terapia astmului.

2.2.2.3. Alte categorii de blocante pe receptorii adrenergici

Labetalolul este un blocant al receptorilor α_1 şi a receptorilor β. Se utilizează ca antihipertensiv.

Alcaloizii din ergot – ergotul este o substanţă ce se găseşte în ciuperca ce parazitează secara („cornul secarei") şi care conţine numeroşi alcaloizi cu proprietăţi vasoconstrictoare, ocitocice şi în doze mari toxice nervoase (dă demenţă halucinatorie).

Alcaloizii influenţează în grade variabile receptorii α (de la agonism parţial, la antagonism), receptorii dopaminergici şi serotoninergici ($5HT_2$). Prin dihidrogenare, se obţin agenţi cu proprietăţi vasodilatatoare.

Utilizarea derivaţilor din ergot cuprinde tratamentul unor forme de migrenă (cu derivaţi sintetici), hiperprolactinemia, hemoragiile postpartum (cu ***ergometrină***), tulburările de circulaţie cerebrală la bătrâni (***dihidroergotoxina***).

Scanned with OKEN Scanner

Toxicitatea mare (vasospasme periferice refractare la tratament) a limitat foarte mult utilizarea alcaloizilor din ergot.

2.2.2.4. Substanțe cu acțiune la nivelul neuronilor adrenergici

Substanțele care acționează prin *interferență cu sinteza de mediatori* cuprind:

- **inhibitori ai tiroxinhidroxilazei,** cum este ***α-metilparatirozina*** utilizată în tratamentul feocromocitomului;
- **formare de „falşi mediatori",** cum este ***metildopa*** utilizată în terapia hipertensiunii (se formează α-metilnoradrenalina, care acționează ca un agonist parțial pe receptorii adrenergici). Dă reacții adverse serioase, care au limitat utilizarea (oboseală, hipotensiune ortostatică, sindrom parkinsonian, anemie hemolitică).
- substanțe ce determină **depleția de catecolamine** şi împiedică reumplerea veziculelor cu mediator – aşa este ***reserpina,*** alcaloid extras din *Rauwolfia serpentina* având proprietăți antihipertensive şi antipsihotice. Reacții adverse: bradicardie, congestie nazală, coşmaruri, depresiuni nervoase, galactoree.
- substanțe ce determină **inhibarea eliberării de mediator şi a recaptării acestuia – *guanetidina, debrisoquinul*** şi ***guanadrelul.*** Aceste substanțe se utilizează în unele forme de hipertensiune, dar cu efecte adverse semnificative: hipotensiune ortostatică, bradicardie, diaree, tulburări de dinamică sexuală.
- substanțe ce acționează prin **distrugerea fibrelor nervoase adrenergice.** Aceste substanțe sunt utilizate deocamdată experimental, ele având efect distructiv asupra terminațiilor simpatice. Substanța se acumulează în neuroni şi determină o reducere majoră a nivelului de catecolamine. Se realizează astfel o „simpatectomie chimică" permanentă (exemplu: ***6-hidroxidopamina***).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3
FARMACOLOGIA APARATULUI CARDIOVASCULAR

3.1. TONICE CARDIACE

În această grupă sunt cuprinse substanțe care restabilesc forța de contracție a miocardului, ca urmare a influenței exercitate asupra potențialului metabolic şi asupra funcțiilor miocardice. Ca o consecință a acțiunilor acestor substanțe, se observă şi o ameliorare a dinamicii circulatorii. Această acțiune duce la creşterea capacității de efort, precum şi la prelungirea vieții şi activității profesionale a bolnavilor cardiaci. Dacă se are în vedere faptul că bolile cardiace ocupă un loc primordial printre cauzele de deces din majoritatea țărilor dezvoltate, apare cu pregnanță necesitatea obținerii şi utilizării de medicamente eficiente pentru un tratament adecvat.

Scanned with OKEN Scanner

3.1.1. CLASIFICARE

Substanţele care pot influenţa diferite funcţii ale cordului se pot clasifica în următoarele categorii:

1. Tonicardiace de fond
2. Tonicardiace adjuvante (de rezervă)
3. Substanţe cu acţiune inotrop pozitivă, cu valoare predominant experimentală şi utilizări clinice limitate.

3.1.1.1. Tonicardiace de fond

Deşi provin din plante diferite, principiul activ este chimic analog şi activitatea asupra inimii insuficiente este asemănătoare. Utilizate încă din 1775 de către medicul englez Withering în tratarea edemelor, aceste plante sunt următoarele:

- *Digitalis purpurea*
- *Digitalis lanata*
- *Digitalis ambigua*

Medicamentele tonicardiace din plantele enumerate se extrag din frunze în al doilea an după înflorire. În afară de acestea, au mai fost descoperite acţiuni tonicardiace valoroase şi în următoarele plante:

- *Strophantus kombé*
- *Striphantus hispidus*
- *Strophantus gratus*
- *Acochantera ouabaio*

Din primele trei se folosesc seminţele, iar din ultima, care este o liană tropicală, se folosesc părţile aeriene.

3.1.1.2. Tonicardiace adjuvante

În această grupă se găsesc droguri de origine vegetală, a căror întrebuinţare este relativ limitată la unele tratamente de întreţinere, precum şi o substanţă de origine animală - glucagonul – căreia, relativ recent, i s-au descris şi proprietăţi tonicardiace, fiind întrebuinţată cu succes în tratamentul unor cazuri refractare la digitală. Următoarele plante servesc drept sursă de glicozizi din această grupă:

Scanned with OKEN Scanner

- Thevetia neriifolia
- Scilla maritima
- Convallaria majalis (lăcrămioara)
- Adonis vernalis (roşcuţa primăvăratică)
- Periploca graeca
- Nerium oleander (leandrul)

3.1.1.3. Substanţe cardiotonice de rezervă sau cu valoare experimentală

În această grupă sunt incluse:

- **Amrinona şi milrinona,** inhibitoare ale fosfodiesterazei, care nu se pot administra decât parenteral şi numai pe o durată de două săptămâni, în cazurile cele mai grave de insuficienţă cardiacă.
- **Ionii de calciu**
- **Catecolaminele**
- **Derivaţii purinici** (cafeină, teofilină)

Ultimele trei dintre acestea au o valoare experimentală, determinând tahicardie şi creşterea consumului de oxigen al miocardului.

3.1.2. STRUCTURĂ. RELAŢIA STRUCTURĂ - ACŢIUNE

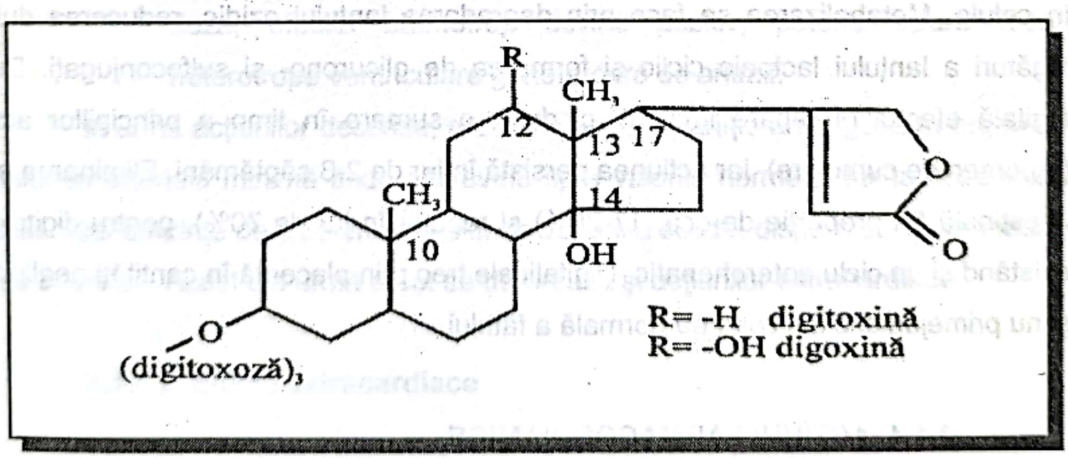


Figura 3.1 Structura chimică a principalelor glicozide tonicardiace

Glicozizii cardiaci prezintă analogii structurale cu unii compuşi din organism, ca aldosteronul şi acizii biliari.

Scanned with OKEN Scanner

În principiu, un glicozid cardiac este format dintr-o parte a moleculei numită aglicon sau genină şi o parte glucidică (glicon).

Agliconul este cel care oferă proprietăţile cardiotonice, fiind format dintr-un nucleu ciclopentanoperhidrofenantrenic cu 17 atomi de carbon. Agliconii se deosebesc între ei prin numărul hidroxililor şi, de asemenea, prin glucidul de care se leagă. Nucleul moleculei este legat de un lanţ lactonic nesaturat ciclic, strict necesar pentru acţiune. Legătura se face la nivelul carbonului 17.

Glucidul joacă un rol secundar, adjuvant pentru solubilitate şi penetrabilitate în celulă, recunoscându-i-se şi calitatea de a reduce toxicitatea geninelor.

3.1.3. FARMACOCINETICĂ

În funcţie de absorbţia glicozizilor, aceştia se împart în:

- liposolubili, care se absorb uşor per os şi pe cale rectală, de exemplu, digitoxina şi digoxina;
- hidrosolubili, care trebuie administraţi parenteral (de exemplu, Strofantina).

Medicamentele liposolubile se fixează pe albuminele plasmatice, în proporţii variabile, în funcţie de durata de acţiune. Aceste medicamente se repartizează uniform în ţesuturi, fără a se observa o acumulare preferenţială la nivel miocardic. Glicozizii hidrosolubili rămân, de obicei, extracelulari, pe când cei liposolubili pătrund în celule. Metabolizarea se face prin degradarea lanţului ozidic, reducerea dublei legături a lanţului lactonic ciclic şi formarea de glicurono- şi sulfoconjugaţi. După digitală efectul nu apare imediat, ci după o sumare în timp a principiilor active (fenomen de cumulare), iar acţiunea persistă în jur de 2-3 săptămâni. Eliminarea este intestinală (în proporţie de cca. 17-20%) şi renală (în jur de 70%), pentru digitoxină existând şi un ciclu enterohepatic. Digitalicele trec prin placentă în cantităţi neglijabile şi nu primejduiesc dezvoltarea normală a fătului.

3.1.4. ACŢIUNI FARMACODINAMICE

În cadrul acţiunilor determinate de digitalice, deosebim, mai întâi, o acţiune principală, la nivel miocardic, şi acţiuni la nivel extracardiac.

Scanned with OKEN Scanner

3.1.4.1 Acțiuni la nivel miocardic

Acțiunile sunt mai evidente pe cordul insuficient, digitala influențând toate funcțiile cordului, după cum urmează:

- Funcția inotropă este influențată pozitiv, digitala întărind sistola şi sporindu-i eficiența. Creşte minut-volumul inimii, se ameliorează circulația generală, creşte diureza, se ameliorează hrănirea cordului şi se uşurează circulația în sistemul cav, toate acestea ca o consecință a acțiunii inotrop pozitive.
- Funcția tonotropă este influențată pozitiv, fenomenul evidențiindu-se mai ales la nivel ventricular.
- Funcția cronotropă este influențată negativ, atât prin efect direct, cât şi prin intermediul nervului vag.
- Funcția dromotropă este influențată negativ, excitația la nivelul cordului este încetinită prin efect direct asupra fascicolului His. Se negativează unda T, pe electrocardiogramă, şi, de asemenea, creşte distanța P-R. La doze toxice, pot apare extrasistole şi chiar bloc atrioventricular.
- Funcția batmotropă este influențată diferit, în funcție de doză. La doze mici, la începutul tratamentului, excitabilitatea miocardului este puțin mărită după care aceasta se diminuează. Dacă se măreşte doza, efectul batmotrop devine pozitiv, putând apare focare heterotrope ventriculare generatoare de aritmii.

În urma acțiunilor descrise, rezultă o nouă repartiție a sângelui în organism, tensiunea arterială minimă tinde să revină spre valorile normale, iar la doze toxice există chiar tendințe de creştere. Presiunea venoasă scade, dispare staza venoasă şi scad edemele. Acest din urmă efect se datorează şi acțiunilor extracardiace.

3.1.4.2. Efecte extracardiace

Tratamentul cu digitalice se însoțeşte şi de o netă acțiune diuretică, datorită ameliorării circulației generale. Ca o consecință a acestui fapt, se produce o creştere a presiunii hidrostatice, care favorizează presiunea de filtrare. Creşte astfel eliminarea de lichide, cloruri, sodiu, potasiu. Acțiunea diuretică este unul dintre primele simptome de eficiență a tratamentului digitalic.

Scanned with OKEN Scanner

Se mai observă o acțiune excitantă pe musculatura netedă intestinală, uterină şi chiar la nivelul muşchiului striat.

Digitala favorizează transmisia ganglionară având, în rest, la nivelul sistemului nervos central, efecte ce apar doar la doze toxice, şi anume cefalee, delir, tremurături şi chiar convulsii.

Digitalicele excită centrul vagal şi centrul vomei.

Dintre acțiunile metabolice cu semnificație farmacodinamică, este menționată capacitatea digitalicelor de a favoriza captarea glucozei de către fibra miocardică şi, de asemenea, creşterea transportului transmembranar de glucoză şi stimularea glicolizei.

3.1.4.3. Tonicardiace cu caracter experimental

Ionii de calciu. S-a demonstrat experimental că, prin creşterea calciului extracelular, se obține un efect inotrop pozitiv şi că acest element în formă ionică este necesar şi pentru activitatea altor substanțe la nivel cardiac (de exemplu, cardiotonicele, adrenalina). Calciul potențează net acțiunea digitalicelor, de aceea nu se va asocia clorură de calciu sau gluconat de calciu intravenos sau per os la bolnavii în tratament tonicardiac, deoarece se pot produce **accidente letale**. Calciul nu este folosit ca tonicardiac, deoarece influențează şi alte funcții cardiace.

Catecolaminele au un efect inotrop, cronotrop, batmotrop, dromotrop pozitiv. Cresc permeabilitatea pentru calciu şi sunt contraindicate în asociație cu digitalicele, deoarece pot da fibrilație ventriculară.

Derivații purinici au un oarecare efect inotrop, la care se adaugă însă efectul tahicardizant, care le face nepotrivite pentru un tratament tonicardiac.

Glucagonul posedă un moderat efect inotrop pozitiv, influențând slab frecvența şi excitabilitatea. Se administrează în perfuzii, în unele cazuri care s-au dovedit refractare la digitală.

3.1.4.4. Mecanism de acțiune

Se admit actualmente următoarele modificări la nivelul celulei miocardice, modificări ce se constituie într-un mecanism complex, ce are ca rezultat acțiunea cardiotonică:

Scanned with OKEN Scanner

- Blocarea parţială de către glicozidul cardiotonic a ATP-azelor Na-K dependente; enzimele neafectate îşi intensifică activitatea.
- Creşterea penetrării cu ioni de calciu în celulă (schimb Na^{+}-Ca^{2+}) şi eliberarea calciului din reticulul sarcoplasmic, ceea ce determină o **creştere a forţei de contracţie.**

Blocarea în exces a ATP-azelor sus menţionate şi acumularea în exces a calciului pot genera aritmii şi contractură.

3.1.5. INDICAŢII TERAPEUTICE

Digitalizarea. Există mai multe moduri de a administra digitalice, fiecare modalitate având susţinători şi critici. În funcţie de timpul de administrare a dozei de atac există digitalizare rapidă (24 ore), medie (3-4 zile) şi lentă (7 zile). Apoi urmează tratamentul de întreţinere, care cuprinde o doză echivalentă cu cea eliminată zilnic.

- Insuficienţa cardiacă cronică;
- Fibrilaţie atrială;
- Flutter atrial.

3.1.6. SUPRADOZAREA DIGITALICELOR DETERMINĂ:

- Aritmii:
  - Bradicardie sinusală;
  - Bloc A.V.;
  - Extrasistole ventriculare;
  - Fibrilaţie ventriculară.
- Oboseală, confuzii, halucinaţii, vedere „în galben".
- Greţuri, vărsături, diaree.

Terapia supradozării:

- Săruri de K^{+};
- Antiaritmice (lidocaină sau fenitoină);
- Colestiramină (pentru captarea digitalicelor din intestin);
- Fragmente de anticorpi Fab, care leagă şi inactivează digoxina şi digitoxina (aceste fragmente sunt mai puţin antigenice decât anticorpii întregi)

Scanned with OKEN Scanner

3.2. ANTIARITMICE

Din acest grup fac parte substanțe care au proprietatea de a deprima funcțiile cordului şi, în mod predominant, excitabilitatea. Ele se întrebuințează pentru a suprima fenomenele de hiperexcitabilitate, manifestate prin tahicardie, extrasistole, fibrilație, flutter. Se mai întrebuințează, în scop profilactic, în chirurgia cardiacă. Ele sunt prezentate în tabelul de mai jos, în care se dau succinte informații asupra mecanismului de acțiune şi indicațiilor medicamentelor prototip.

În continuare, sunt prezentate medicamentele cele mai frecvent utilizate.

3.2.1. Prezentarea generală a antiaritmicelor

Tabel 3.1. Prezentarea generală a antiaritmicelor (adaptat după Rosenfeld, 1998)

Grup	Medicament prototip	Mecanisme de acțiune	Utilizări
Clasa I a	Chinidina Procainamida Diisopiramida	-blocarea canalelor de Na; -prelungirea potențialului de acțiune.	(-)aritmii supraventriculare şi ventriculare.
Clasa I b	Lidocaina Mexiletin Tocainida Fenitoina	-blocarea canalelor de Na; -scurtarea potențialului de acțiune.	(-)aritmii ventriculare
Clasa I c	Flecainida Encainida	-blocarea canalelor de sodiu şi potasiu.	(-)tahiaritmii ventriculare severe.
Clasa II	Propranolol Atenolol Nadolol Sotalol	-beta blocante.	(-)tahicardii sinusale.
Clasa III	Amiodarona Bretiliul	-prelungirea perioadei refractare.	(-)aritmii ventriculare.
Clasa IV	Verapamil Diltiazem	-blocarea canalelor de calciu.	(-)tahicardii supraventriculare (-)inhibarea conducerii prin nodulul A.V..
Clasa V	Adenozina	-antagonist pe receptorul P_1.	(-)tahicardie atrială paroxistică.
Alți agenți cu acțiune antiaritmică			
Atr inice	Atropina Ipratropium	-antagonist al receptorilor muscarinici.	(-)bradicardie; (-)blocuri.
Digitalice	Digoxin	-creşterea tonusului vagal.	(-)fibrilație atrială.

Scanned with OKEN Scanner

3.2.2. Particularități ale unor antiaritmice

3.2.2.1. Chinidina

Chinidina își exercită efectele sale antiaritmice, scăzând numărul de descărcări ale „pacemaker"-ului și excitabilitatea miocardică, încetinând viteza de conducere și deprimând contractilitatea mușchiului cardiac. Nivelele terapeutice produc de asemenea, efecte vagolitice, vasodilatație periferică și hipotensiune. Electrocardiograma arată o lărgire a complexului QRS și prelungirea intervalelor PR și QT.

Farmacocinetică

Chinidina se absoarbe din tractul gastrointestinal în 15 minute după administrare per os și absorbția este aproape completă. În plasmă, 80% din chinidină este legată de albuminele plasmatice; concentrația maximă se atinge în 2-4 ore.

Timpul de înjumătățire a chinidinei este de 2 ore. Chinidina nu se concentrează în mod selectiv la nivelul cordului și trece relativ încet bariera hemato-encefalică. Efectele terapeutice apar la nivelele sanguine de 2-5mg/ litru, dar uneori sunt necesare concentrații de 5-8mg/ litru. Substanța se elimină în totalitate prin urină, în mare majoritate sub formă hidroxilată.

Utilizări clinice

Chinidina este medicamentul cel mai indicat în tratamentul contracțiilor atriale premature și în fibrilația atrială. Mai este utilizat în tahicadiile supraventriculare, în tahicardiile atriale paroxistice, în asociere cu propranololul.

Chinidina este contraindicată la pacienții sensibili la medicament, la chinină sau la cei cu bloc atrioventricular de gradul II sau III.

Efecte secundare

Cele mai comune efecte secundare sunt diareea, greața și vărsăturile. Mai rar, se observă amețeli, cefalee, tulburări de vedere, confuzii. Efectele toxice deosebit de rare sunt: paraliziile musculare prin efect pseudocurarizant, reacțiile idiosincrazice, colapsul vascular sau moartea subită (1-2%).

Posologie

Se obișnuiește să se administreze mai întâi o doză test de 0,2 g per os, pentru a se verifica toleranța. După două ore, dacă medicamentul este bine tolerat, se administrează câte 0,4 g, repetându-se doza la interval de 4 ore. Dacă în 5 zile nu se observă rezultate semnificative, se oprește terapia.

Scanned with OKEN Scanner

3.2.2.2. Procainamida

Procainamida acționează identic cu chinidina. Se absoarbe rapid din tractul gastrointestinal şi acționează repede deoarece numai 15% este legată de proteinele plasmatice. Drogul se excretă neschimbat în urină în procent de 60%; totuşi, procainamida trebuie să fie administrată cu atenție la pacienții cu insuficiență renală. Procainamida este medicamentul de electie pentru tratarea aritmiilor ventriculare. Dintre efectele secundare, se citează hipotensiune severă (după administrare intravenoasă), greață, vărsături, anorexie, febră, agranulocitoză (rar întâlnită), depresie, psihoză, sincopă şi moarte subită (într-un procent mult mai mic decât la chinidină).

3.2.2.3. Xilina

Xilina sau lidocaina are avantajul de a nu produce hipotensiune, dar are dezavantajul unei acțiuni de durată mai scurtă, precum şi a unor efecte secundare la nivelul sistemului nervos central, cum sunt convulsiile, depresia, confuzii, amețeli, dezorientare, diplopie. Întrebuințarea xilinei este, în principal, pentru tratamentul aritmiilor ventriculare, precum şi în mod profilactic, în chirurgia cardiacă. Se administrează de obicei intravenos.

3.2.2.4. Propranololul

Propranololul este un blocant beta adrenergic, cu acțiuni directe asupra sistemului de conducere intracardiacă. Propranololul încetineşte viteza de conducere, creşte perioada refractară şi scade excitabilitatea cardiacă. Este bine absorbit după administrare orală sau parenterală şi este folosit cu predilecție în tratamentul aritmiilor atriale. A dat, de asemenea, rezultate bune în tahicardiile supraventriculare şi în sindromul Wolff-Parkinson-White. Ca efecte secundare, se citează bronhoconstricție, hipoglicemie, hipotensiune, insomnie, parestezii şi halucinații. Se mai utilizează agenți selectivi, cum ar fi Acebutololul şi Esmololul (acesta din urmă fiind utilizat şi în cazul aritmiilor ventriculare)

Scanned with OKEN Scanner

3.2.2.5. Blocante de canale de calciu

Blocantele canalelor de calciu utilizate astăzi în terapie blochează intrarea calciului în celulă prin inhibarea deschiderii canalelor de calciu voltaj-dependente de tip L în urma depolarizării membranare. Aceste canale sunt localizate în număr mare la nivelul muşchiului neted vascular, miocardului şi ţesutului excitoconductor nodal.

Din punct de vedere al structurii chimice există trei categorii de blocante de canale de calciu de tip L:

1. fenilalkilamine (verapamil)
2. dihidropiridine (nifedipin, amlodipin, nimodipina, nicardipina, etc.)
3. benzotiazepine (diltiazem).

Selectivitatea între cord şi muşchiul neted variază: verapamilul este relativ cardioselectiv, nifedipina este relativ selectivă pentru muşchiul neted iar diltiazemul este intermediar.

Farmacocinetică. Se absorb bine în administrare orală, sunt cuplate în proporţie mare cu proteinele plasmatice (80-90%). Timpul de înjumătăţire plasmatică variază între 3-6 ore. Se metabolizează în proporţie mare la nivel hepatic şi se elimină urinar.

Farmacodinamie.

- Efecte cardiace: efecte antiaritmice (în special asupra aritmiilor supraventriculare) prin scăderea conducerii atrioventriculare şi scăderea forţei contractile.
- Efecte vasculare: vasodilataţie în special la nivel arteriolar, cu scăderea rezistenţei vasculare periferice; se produce şi o vasodilataţie coronariană, utilă în angina pectorală.

Reacţii adverse. În general sunt minore, fiind o extensie a acţiunilor lor farmacodinamice: roşeaţă cutanată, cefalee, edeme, datorită vasodilataţiei; constipaţie datorită efectului relaxant pe alţi muşchi netezi decât cei vasculari. Apariţia unor reacţii adverse cardiace – asupra ritmului cardiac (bradicardie, bloc atrioventricular) sau forţei de contracţie (agravarea unei insuficienţe cardiace) impun întreruperea tratamentului.

Utilizări clinice.

- Tratamentul tahiaritmiilor supraventriculare: verapamil;
- Angina pectorală: nifedipin, diltiazem;
- Hipertensiunea arterială: nifedipin, diltiazem;

Scanned with OKEN Scanner

- Nimodipina scade riscul de vasospasm cerebral consecutiv unei hemoragii subarahnoidiene, fiind utilizată în această formă particulară de atac vascular cerebral.

Contraindicaţii: hipotensiunea arterială, tulburări de conducere atrioventriculară, bradicardie, boala nodului sinusal, insuficienţă cardiacă, intoxicaţia cu digitală.

3.2.2.6. Fenitoina

Fenitoina, substanţă anticonvulsivantă, posedă şi proprietăţi antiaritmice, deoarece creşte potenţialul de membrană în repaos. Este indicată în intoxicaţia cu glicozizi cardiaci şi în extrasistolele de natură ventriculară.

Reacţii adverse. În condiţiile utilizării de scurtă durată ca şi antiaritmic pot apare fenomene de toxicitate ca urmare a aprecierii incorecte a dozei necesare. Fenomenele toxice sunt mai evidente la nivelul SNC – ataxie, nistagmus, confuzie. Se mai citează hipotensiune şi fibrilaţie ventriculară la injectarea intravenoasă prea rapidă.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4
MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ASUPRA MUSCULATURII NETEDE

4.1 MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ASUPRA MUSCULATURII NETEDE VASCULARE

În această categorie de medicamente se întâlnesc substanțe cu acțiuni stimulatorii şi cu acțiuni inhibitorii (spasmolitice) asupra musculaturii netede.

Substanțe stimulatoare

Exercită fie acțiuni vasoconstrictoare, fie occitocice, fie acțiuni de stimulare a musculaturii digestive sau urinare. Ele sunt descrise în diverse capitole ale acestei lucrări, iar în cele ce urmează vor fi doar enunțate:

hormonii retrohipofizari

ocitocina

vasopresina

- derivaţii de ergot
  - ergometrina
  - ergotoxina
- angiotensina (hipertensina)
- Tribenosid - derivat glucofuranozidic (Glyvénol), este un preparat flebodinamic, tonifiant al peretelui venos, care exercită şi o acţiune antiinflamatorie, decongestivă şi de analgezie periferică. Tribenosidul este indicat în prevaricoză, varice (şi cele de sarcină), flebite, ulcere de gambă şi hemoroizi. Efectele secundare în urma tratamentului cu acest medicament constau în tulburări gastrointestinale şi uneori erupţii cutanate.

Substanţe vasodilatatoare şi relaxante ale musculaturii netede

Se pot grupa după cum urmează:

4.1.1. Substanţe utilizate în tulburări circulatorii regionale

4.1.1.1. Derivaţi cu acţiune miotropă
- nitriţi
- papaverină
- derivaţi xantinici
- derivaţi cromonici
- derivaţi ai acidului nicotinic
- derivaţi diverşi

4.1.1.2. Derivaţi cu acţiune pe receptori
- beta simpatomimetice
- alfa simpatolitice
- parasimpatomimetice

4.1.1.3. Blocante de canale de calciu

4.1.2. Substanţe utilizate în tulburări circulatorii generale

4.1.2.1. Derivaţi cu acţiune pe sinapsele vegetative
- ganglioplegice

4.1.2.2. Derivaţi cu acţiune la nivel central
- barbiturice
- rezerpină
- vincamina
- hidrazinoftalazinele

Scanned with OKEN Scanner

4.1.2.3. Derivaţi ce influenţează reflexele circulatorii

- protoveratrina

4.1.2.4.Derivaţi cu acţiune metabolică

- benzotiazida
- alfametildopa
- inhibitori MAO

4.1.1.1. Derivaţi cu acţiune miotropă

4.1.1.1.1. Nitraţii şi nitriţii organici

Nitraţii şi nitriţii organici sunt esteri ai acidului azotic sau azotos cu polialcooli, aşa cum sunt, de exemplu, trinitratul de glicerol sau dinitratul de isosorbid. Au capacitatea de a relaxa musculatura netedă, efectul lor fiind mai accentuat în teritoriul venos decât în cel arterial. Se diminuează astfel aportul de sânge venos, concomitent cu scăderea rezistenţei periferice, ceea ce duce la scăderea muncii cordului şi micşorarea consumului de oxigen. Se înlătură astfel spasmul coronarian şi se ameliorează simptomatologia anginei pectorale.

Mecanism de acţiune

Relaxarea musculaturii netede vasculare se produce în mod fiziologic, ca urmare a activării guanilatciclazei, datorată eliberării de monoxid de azot (NO) din celulele endoteliale, care difuzează în celula musculară (mediator difuzibil). Nitraţii şi nitriţii activează, de asemenea, guanilatciclaza prin eliberarea de NO în celula musculară, cu ajutorul grupelor SH. Lipsa donatorilor de SH (glutation) explică apariţia „toleranţei la nitriţi".

a. Nitroglicerina se administrează sublingual şi se prezintă sub formă de drajeuri sau picături. După administrare, drajeul se dizolvă în 20 de secunde şi produce îndepărtarea durerii anginoase în 2-3 minute (efect paraanalgezic). Efecte secundare neplăcute care însoţesc administrarea substanţei sunt:

- senzaţia de căldură
- dureri de cap
- grade diferite de ameţeală.

Medicamentul poate fi utilizat şi profilactic înaintea şi în timpul unor activităţi care ar putea declanşa un atac anginos. Se mai poate administra, în funcţie de necesităţi, în combinaţie cu papaverina sau cafeina. Nitroglicerina este condiţionată şi pentru administrare transdermică (Nitroderm TTS®).

Scanned with OKEN Scanner

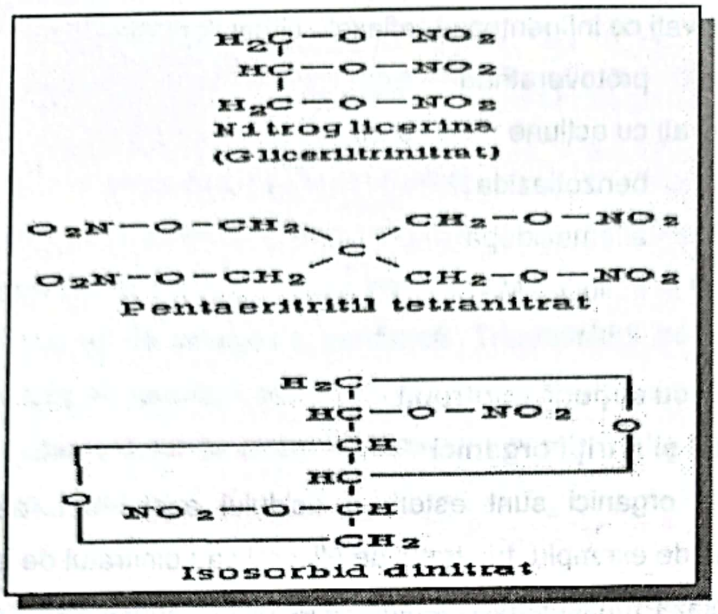


Figura 4.1. Nitraţi organici

b. Dinitratul de izosorbid (Isordil, Sorbitrate) este mai stabil ca nitroglicerina şi are acţiune mai lungă. Se găseşte în tablete sublinguale de 5 mg şi de 40 mg. În mod obişnuit, se administrează câte 1-2 tablete la 4 ore interval. Mononitratul de izosorbid se administrează numai per os.

c. Tetranitratul de pentaeritol se găseşte în tablete de 40 mg şi se administrează maximum 360 mg pe zi, divizate în 6 prize.

d. Eritril tetranitrat (Cardilate) este un preparat care se poate administra sublingual sau oral, în doze mari, dar care cer supravegherea atentă a pacientului, din cauza posibilităţii apariţiei de efecte adverse.

e. Molsidomina este un prodrog, care se activează în organism şi evită apariţia toleranţei la nitraţi. Se administrează per os, acţiunea durând 2 ore.

f. Nitroprusiatul de sodiu acţionează prin eliberare de NO, relaxând atât musculatura venoasă, cât şi pe cea arterială. Acţiunea este promptă, administrarea se face în perfuzie, dar efectul încetează odată cu oprirea perfuziei.

Reacţii adverse la nitriţi

Nitriţii, după o mai lungă folosire, pot duce la apariţia unor fenomene toxice, datorate formării de methemoglobină, precum şi la alte simptome, care pot fi consecinţa creşterii presiunii oculare (declanşarea crizei de glaucom). Dozele prea mari pot duce la **sincopa** nitritoidă, care se manifestă prin greţuri, vărsături, leşin, colaps, sudori reci, relaxarea sfincterelor. Tratamentul se face prin poziţionarea pacientului cu capul în jos, susţinerea respiraţiei şi mobilizarea extremităţilor.

Scanned with OKEN Scanner

Medicația nitritoidă trebuie întreruptă periodic după 2-3 săptămâni de administrare, datorită pericolului apariției toleranței.

4.1.1.1.2. Papaverina

Este un derivat izochinolinic extras din opiu, care are capacitatea de a se absorbi rapid per os sau parenteral şi care relaxează muşchii vaselor, ai tubului digestiv, ai veziculei biliare şi ai căilor urinare. Este indicată în spasme vasculare cerebrale sau periferice, în insuficiența coronariană (uneori în asociere cu nitroglicerina), în emboliile cerebrale şi pulmonare.

Reacții adverse: congestia feței, tahicardie, somnolență, tulburări gastrointestinale, creşterea transaminazelor şi a fosfatazei alcaline în plasmă; injectarea intravenoasă poate cauza aritmii şi bloc.

4.1.1.1.3. Derivați xantinici

Teofilina şi teobromina au dovedit efecte miorelaxante la nivelul musculaturii netede şi, de asemenea, efecte coronarodilatatoare. Debitul coronar este crescut cu 50%, dar totodată creşte şi travaliul cardiac.

4.1.1.1.4. Derivați cromonici

Aceştia sunt produşi naturali (kelina) sau sintetici (spasmocromona, cromoflavona, carbocromenul), care au acțiune antispastică şi coronarodilatatoare de lungă durată. Au avantajul că nu modifică tensiunea arterială şi pulsul.

4.1.1.1.5. Derivați ai acidului nicotinic

Acidul nicotinic şi ronicolul (alcoolul corespunzător acidului nicotinic, care se transformă în acid în organism) dilată vasele profunde mai mult decât cele cutanate, determină congestia feței şi favorizează coagularea.

Scanned with OKEN Scanner

4.2. PRIVIRE GENERALĂ ASUPRA FARMACOTERAPIEI ASTMULUI

Astmul constă într-o îngustare acută a lumenului bronşic, cu durată variabilă, de cauze diferite (alergice şi inflamatorii). Lumenul bronşiilor poate fi redus şi prin retenţie de mucus, compresiuni, tumori, edemul peretelui bronşic sau ca urmare a spasmului muşchilor netezi de la acest nivel. Prevenirea, ameliorarea sau înlăturarea **crizei de astm** se realizează cu ajutorul medicamentelor următoare:

1. **Simpatomimetice.**

1.1. Dintre aceste substanţe stimulatoare ale receptorilor adrenergici, cele mai folosite în prezent sunt **beta 2 simpatomimeticele selective.** Se administrează inhalator, oral sau subcutanat (terbutalina) şi au o durată lungă de acţiune. Cel mai comun efect secundar este tremorul. Dintre acestea: **bitolterol** (Tornalate) **metaproterenol** (Alupent), **terbutalina** (Bricanyl), **salbutamol** (albuterol, Ventolin), **fenoterol** (Berotec) sau **salmeterol** (Serevent).

Fenoterolul se administrează sub formă de aerosoli, fiind indicat atât în timpul acceselor, unde atinge efectul maxim în 5 minute, cât şi în terapia dintre crize. Durata sa de acţiune, de 8 ore, permite administrarea a doar 3 prize zilnice. Este util atât în astmul alergic, cât şi în cel de natură silicotică, bronşiectazică sau tuberculoasă. Poate fi administrat la copiii mici şi la cei de vârstă şcolară, pe care îi integrează în viaţa şi activitatea normală.

1.2. Beta simpatomimetice neselective - printre agenţii care au fost larg folosiţi în terapia astmului se numără izoprenalina şi efedrina, care, prezentând şi acţiuni beta 1 semnificative (stimulare cardiacă), ar trebui rezervate pentru situaţii speciale.

Izoprenalina (isoproterenolul, Isuprel) este un beta agonist neselectiv, activ în atacul de astm, dacă este administrat pe cale inhalatorie. Are însă efecte adverse, cum ar fi: cefalee, anxietate şi posibilitatea declanşării unor crize de angină pectorală la coronarieni (acţiune beta 1).

Efedrina este un simpatomimetic indirect. Se utilizează rar în terapia astmului. Este condiţionată sub formă de comprimate sau intră în compoziţia unor forme lichide (Sirogal cu efedrină). Determină tahifilaxie.

2. **Parasimpaticoliticele** sunt bronhodilatatoare mai slabe decât simpatomimeticele, dar au avantajul că scad secreţiile bronşice. Se foloseşte **atropina** ca atare şi frunzele de belladona care, împreună cu cele de stramoniu, intră

Scanned with OKEN Scanner

în compoziția țigărilor antiastmatice. Un preparat mai nou este **Ipratropium**, care, datorită faptului că nu trece bariera hemato-encefalică, are mai puține efecte adverse.

3. **Xantine**. Derivații xantinici, în special teofilina, au calitatea de a fi efectivi şi în spasmul rezistent la adrenalină. Dintre preparatele mai utilizate sunt: Astmofug, care conține cafeină, teofilină, iodură de potasiu şi salicilat de sodiu şi care nu se administrează sub 4 ani. Peste această vârstă, se administrează între 1–3 linguriţe pe zi, în funcție de vârstă. Alte preparate din această categorie, pentru administrare injectabilă, sunt Teoglucin (Teofilină + Glucoză) şi Miofilin. Teofilina poate fi administrată inhalator sau sub formă de preparate retard. Se poate administra, de asemena, i.v. (forma solubilă fiind aminofilina).

4. **Corticosteroizii** sunt utilizați în astmul grav, pentru efectul lor antiinflamator şi antialergic. Se administrează sub forma hemisuccinatului de hidrocortizon între 100–600 mg/zi. Ultimele decenii au adus în atenție valorificarea preparatelor cu acțiune topică, cum sunt: beclometazona, triamcinolon acetat, budesonid sau flunesolid. Au avantajul că se absorb doar în mică măsură, evitând apariția efectelor adverse sistemice (inhibarea cortico-suprarenalelor sau osteoporoza). Aceste preparate se pot utiliza şi în astmul inițial, singure sau în combinație cu alte antiasmatice.

5. **Derivații cromonici.** Cromoglicatul de sodiu (Intal sau Lomudal) acționează împiedicând eliberarea din mastocite a substanțelor spasmogene (histamină, bradikinine), fără a împiedica reacția antigen-anticorp. Deci, nu poate fi util decât pentru prevenirea unei crize de astm, şi nu pentru înlăturarea ei odată declanşată. Durata de acțiune este de 6 ore la o doză de 20 mg., deci sunt necesare 4 prize zilnic. Se administrează inhalator cu ajutorul unui mic turboinhalator. Un preparat mai nou util în astmul declanşat de efort sau de aerul rece este Nedocromilul de sodiu (Tilade).

6. **Antihistaminicele** sunt de o eficiență scăzută, fiind utile numai în astmul de natură alergică. Se administrează, de obicei, preparatul Feniramin, în doză de ½ - 1 fiolă de 1 – 2 ori pe zi intramuscular.

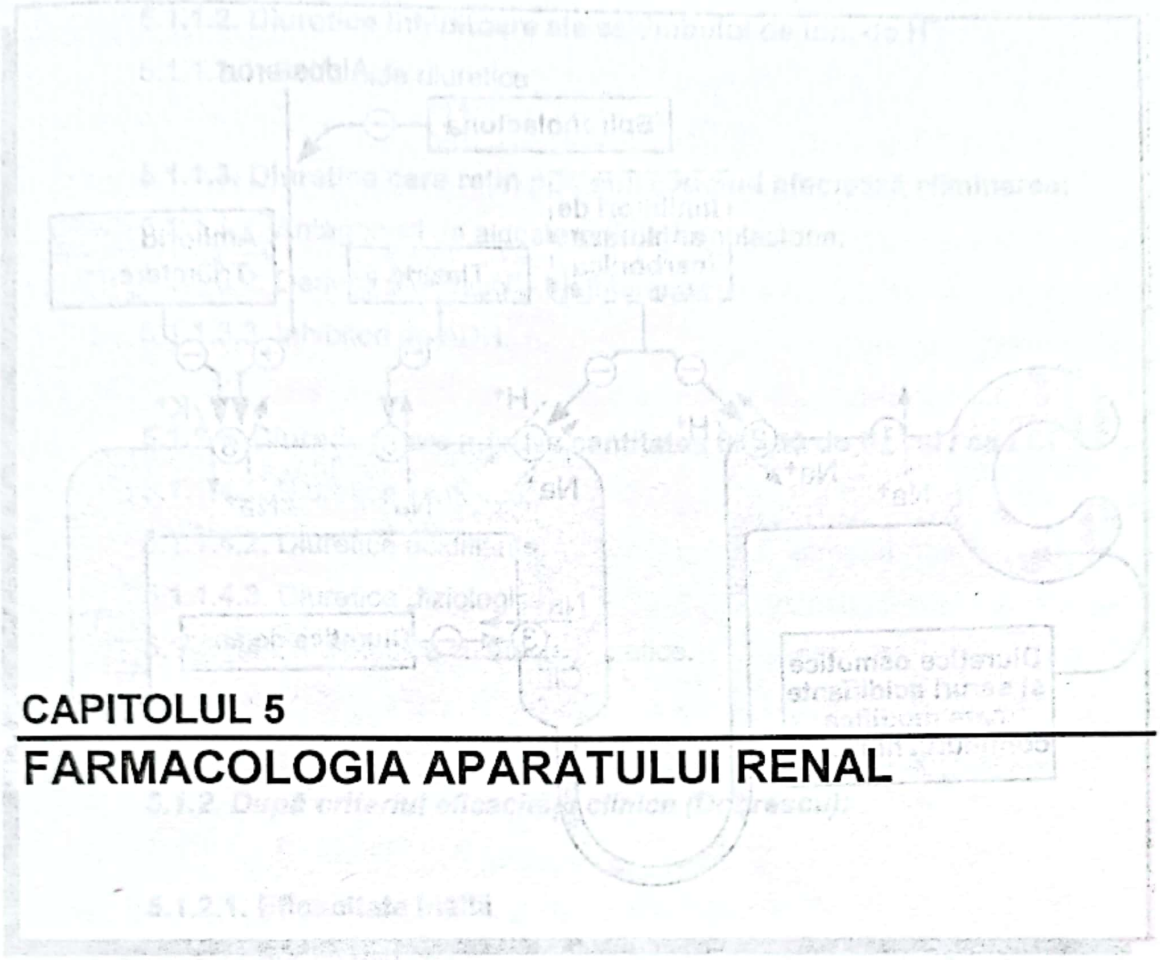
7. **Inhibitori de leucotriene.** Zafirlukast (Accolate), Montelucast (Singulair) şi Zileuton (Leutrol) sunt agenți mai noi, utilizați ca antiasmatici. Primii doi sunt antagonişti ai receptorilor pentru leucotriene, iar cel de-al doilea inhibă 5-lipooxigenaza, enzimă cu rol în sinteza leucotrienelor. Prezintă un grad de hepatotoxicitate.

Scanned with OKEN Scanner

8. **Inhibitor de alfa 1 proteinază** (Prolastin). Preparatul se administrează i.v., in special la pacienţii cu emfizem, deoarece împiedică distrugerea parenchimului pulmonar.

9. **Anticorpi monoclonali anti-IgE** ţintiţi împotriva porţiunii de IgE care se leagă pe receptorii mastocitelor şi ai altor celule inflamatorii. Scad severitatea bolii şi necesarul de corticoizi la pacienţi cu astm moderat sau sever. Sunt încă în stadiu de studii clinice.

Scanned with OKEN Scanner



CAPITOLUL 5
FARMACOLOGIA APARATULUI RENAL

5.1. DIURETICE

Unul dintre procesele patologice din insuficienţa cardiacă este retenţia de sodiu, care determină consecutiv o creştere a lichidelor extracelulare, cu apariţia edemelor. Un proces asemănător se petrece şi în ciroza hepatică, unele boli renale, toxemia gravidică, ca efect secundar la unele medicamente şi în alte stări de retenţie a fluidelor. Substanţele cu ajutorul cărora se realizează îndepărtarea pe cale urinară a sodiului şi /sau apei vor fi descrise sub denumirea comună de diuretice. Diureticele acţionează fie extrarenal, la distanţă de rinichi, cum sunt, de exemplu, tonicardiacele, fie la nivel renal, prin creşterea filtrării glomerulare sau prin inhibiţia specifică a reabsorbţiei tubulare a sodiului.

Scanned with OKEN Scanner

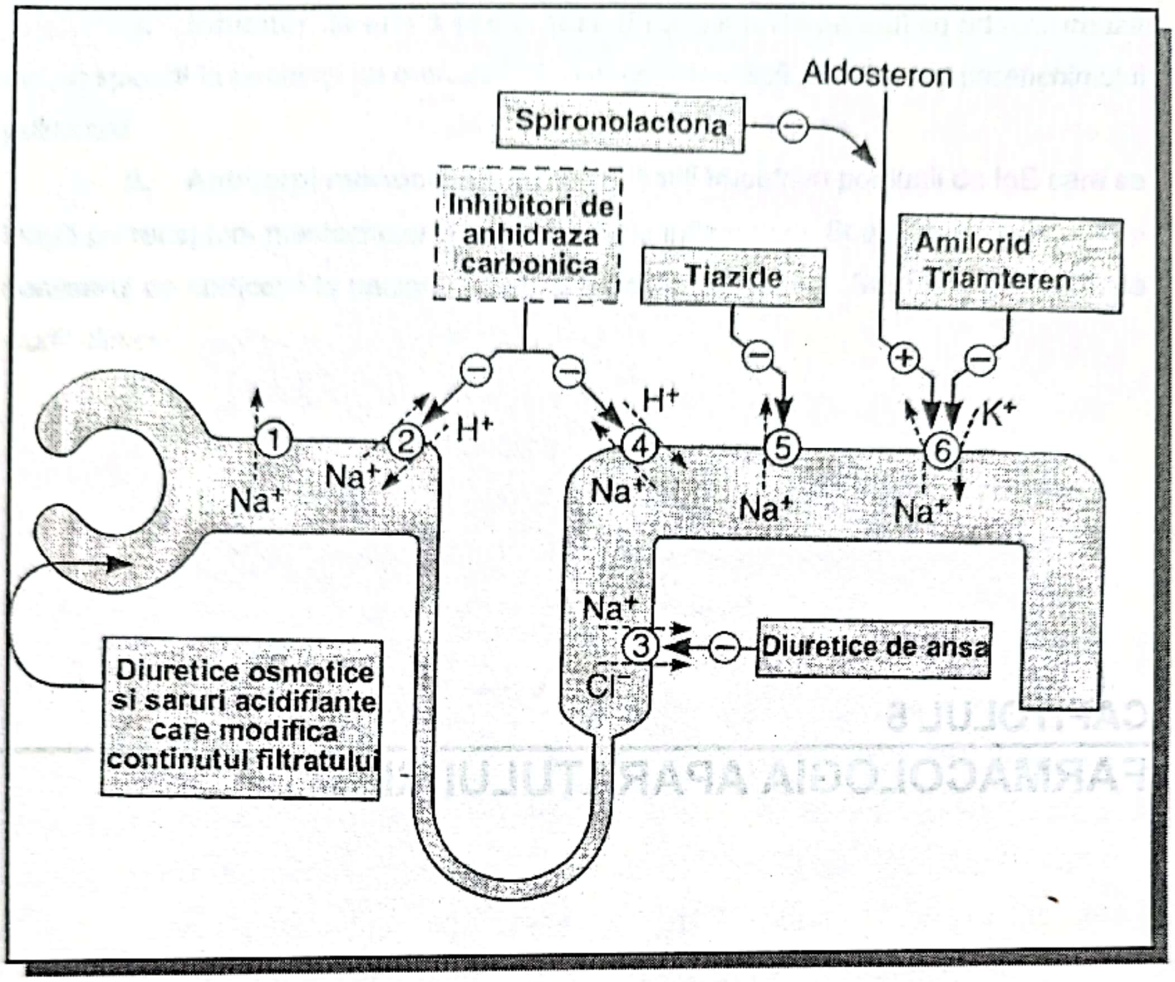


Figura 5.1 Nefronul – principalele nivele de acțiune ale diureticelor. Reabsorbția de sodiu (Na) – (1) Na^+ şi absorbție pasivă de Cl^-; (2) schimb Na^+/K^+; (3) co-transport $Na^+/K^+/2Cl^-$; (4) schimb Na^+/K^+; (5) co-transport Na^+/Cl^-; (6) schimb Na^+/K^+. (adaptat după Rang & Dale, 2002).

CLASIFICAREA DIURETICELOR

5.1.1. După mecanismul ionic de acțiune (O.C.MUNGIU):

5.1.1.1. Diuretice inhibitoare ale reabsorbției de sodiu

5.1.1.1.1.Tiazide;

5.1.1.1.2 Diuretice „de ansa";

5.1.1.1.3.Diuretice xantice;

5.1.1.1.4.Diuretice mercuriale.

Scanned with OKEN Scanner

5.1.1.2. Diuretice inhibitoare ale schimbului de ioni de H^+

5.1.1.2.1. Sulfamide diuretice

5.1.1.3. Diuretice care reţin potasiul sau nu-i afectează eliminarea:

5.1.1.3.1. Antagonişti de aldosteron – spironolactona;

5.1.1.3.2. Derivaţi pteridinici – triamterenul;

5.1.1.3.3. Inhibitori de ADH.

5.1.1.4. Diuretice care măresc cantitatea filtrată de Na^+ şi / sau Cl^-

5.1.1.4.1. Diuretice osmotice;

5.1.1.4.2. Diuretice acidifiante;

5.1.1.4.3. Diuretice „fiziologice";

5.1.1.4.4 Cardiotonice cu efecte diuretice.

5.1.2. După criteriul eficacităţii clinice (Dobrescu):

5.1.2.1. Eficacitate înaltă

- Furosemid
- Bumetanid
- Acid etacrinic
- Piretanid

5.1.2.2. Eficacitate moderată

- Tiazide
- Clopamida
- Inhibitori de ADH

5.1.2.3. Eficacitate joasă

-Sulfamide diuretice
- Antagonişti de aldosteron
- Derivaţi pteridinici
- Xantice
- Acidifiante

Scanned with OKEN Scanner

5.1.1.1. Diuretice inhibitoare ale reabsorbției de sodiu

5.1.1.1.1. Tiazidele:

Sunt substanțe cu nucleu benzotiadiazinic, care acționează împiedicând reabsorbția sodiului la nivelul ramurii ascendente și a tubului distal, ca urmare a inhibării pompei Na^+ Cl^-, considerată ca un receptor pentru tiazide. Li se atribuie și o acțiune inhibitoare slabă asupra anhidrazei carbonice, la nivelul tubului proximal.

Farmacocinetică - Absorbție bună, nu difuzează în țesutul gras și în l.c.r., se concentrează la nivel renal. Se elimină nemetabolizate, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

Farmacodinamie – Tiazidele determină o diureză sodică, clorurată, potasică și ușor bicarbonatată. Au și acțiuni extrarenale, ca vasodilatație și hiperglicemie. Durata acțiunii variază în funcție de preparat.

Indicații:
- edeme de origine cardiacă;
- în hipertensiune;
- edeme gravidice;
- edeme terapeutice;
- diabet insipid (au efect **paradoxal**, de reducere a volumului urinar!).

Reacții adverse: tulburări digestive, astenie, eritem. Dozele mari, administrate timp îndelungat dau hipocloremie, hipokaliemie, hiperuricemie, hiperglicemie, hiperazotemie (semn de prognostic grav).

Preparate: clorotiazida, hidroclorotiazidă (Nefrix^R), thiabutazide, politiazida. Hidroclorotiazida acționează 6 – 12 ore, iar politiazida 24 – 36 ore.

Acțiuni asemănătoare tiazidelor mai au **clortalidona,** care are avantajul unei acțiuni de 36 – 48 ore, și **indapamida.**

5.1.1.1.2 Diureticele „de ansă"

Sunt cele mai puternice diuretice, având capacitatea de a excreta 15 – 25% din sodiul filtrat. Cuprind **furosemid, bumetanid, piretanid, torasemid** și **acidul etacrinic.**

Farmacocinetica: Absorbție bună după administrare per os. Se administrează și i.v. Acidul etacrinic se concentrează la nivel hepatic.

Farmacodinamie: Aceşti derivați provoacă o excreție de urină acidă și hipotonă. Determină și creşterea filtrării glomerulare, ca o consecință a creşterii

Scanned with OKEN Scanner

debitului sangvin renal. În urma acțiunii acestor agenți, rămâne în lumen până la 25% din filtratul glomerular (în mod fiziologic rămâne doar 1%). Astfel, se poate obține o scădere de aproximativ 7 kg / 24ore la bolnavii **edematoşi.**

Se consideră că acționează prin inhibarea cotransportorului $Na^+/K^+/2Cl^-$ în porțiunea ascendentă a ansei Henle.

Indicații:

- Toate tipurile de edeme;
- Hipertensiune arterială.

Reacții adverse:

- erupții cutanate;
- leucopenie, trombopenie (Furosemid);
- hiperuricemie, surditate reversibilă (acid etacrinic);
- grețuri, vomă, icter;
- ameteli, cefalee, parestezii (Furosemid).

Preparate: Furosemid (Lasix^R), Acid etacrinic (Edecrin$^®$).

5.1.1.1.3 Diureticele xantice

Bazele xantice sunt alcaloizi extraşi din frunzele de ceai (teofilina, 1,3 dimetilxantină), cacao (teobromina 3,7 dimetilxantină) şi cofeină (1,3,7 trimetilxantina).

Sunt diuretice slabe, efectul fiind obținut prin creşterea fluxului renal şi inhibarea reabsorbției tubulare a sodiului. Se utilizează ca diuretice de întreținere în insuficiența cardiacă.

Efectele extrarenale sunt descrise la alte capitole.

Preparate: Teofilin; Aminofilin$^®$, Miofilin$^®$.

5.1.1.1.4 Diuretice mercuriale

Au fost printre primele diuretice utilizate, astăzi fiind depăşite, deoarece determină necroză tubulară. Provoacă o diureză apoasă, sodică şi clorurată.

Se administrează parenteral (i. v. sau i. m.).

Preparat: Mercurofilină (Novurit^R)

Scanned with OKEN Scanner

5.1.1.2. Diuretice inhibitoare ale schimbului de ioni de H^+ (sulfamide diuretice)

Sunt sulfamide care conţin în molecula lor, fie grupa tiadiazol, fie grupa clorfenil. Acţiunea lor se datorează inhibiţiei anhidrazei carbonice, enzimă care catalizează la nivelul tubilor renali reacţia de formare a acidului carbonic din CO_2 şi H_2O. Consecutiv acţiunii sulfamidelor diuretice, scade producţia de ioni de hidrogen care, nemaifiind schimbat cu sodiul din lumen, favorizează diureza.

Farmacocinetică - Se absorb bine după administrare per os, ating efectul maxim la 3 ore, efect care durează aproximativ 6 ore. Se secretă la nivelul tubului proximal.

Farmacodinamie – Provoacă o diureză apoasă, sodică, bicarbonatată şi potasică. Urina este alcalină. În sânge, se produce tendinţa de acidoză, datorită creşterii concentraţiei ionilor de clor. Diminuă secreţia de suc gastric (tot prin inhibarea anhidrazei carbonice); reduc tensiunea intraoculară, reduc formarea de lichid cefalorahidian, au acţiune anticonvulsivantă.

Indicaţii:

- glaucom;
- rău de altitudine;
- micul rău epileptic;
- boala ulceroasă (rezultate discutabile);
- edeme.

Reacţii adverse: hipocalcemie, acidoză, hiperglicemie, hiperuricemie, miopatie trecătoare, litiază renală, astenie.

Preparate: Acetazolamida (Ederen^R, Diamox^R).

5.1.1.3. Diuretice care reţin potasiul sau nu-i afectează eliminarea

5.1.1.3.1 Antagonişti de aldosteron

Se ştie că aldosteronul este un corticosteroid natural, care intervine în reglarea balanţei electrolitice, diminuând excreţia de sodiu prin creşterea reabsorbţiei tubulare. Se cunosc mai mult de 20 de substanţe cu acţiune antagonistă, care se împart în:

Scanned with OKEN Scanner

- **inhibitoare ale secreției de aldosteron.** Din acest grup, fac parte amfenonele (ex. Metapirona) care, însă, nu pot fi întrebuințate datorită unor efecte grave la nivelul tiroidei și corticosuprarenalei;
- **inhibitoare ale acțiunii aldosteronului.** Din această grupă se evidențiază **spironolactona**, care acționează ca antagonist competitiv, prin analogie structurală.

Farmacodinamie – Determină creșterea secreției urinare de sodiu, clor și apă, reținând potasiul. Efectul apare după o latență de 24 ore, atingând intensitatea maximă la câteva zile. Preparatele din acest grup mai prezintă și acțiuni virilizante și anabolizante.

Indicații: Sunt indicate, mai ales, în edemele refractare la alte diuretice, precum și în hiperaldosteronismul primar și secundar.

Preparate: În afară de spironolactonă, din acest grup mai face parte și **canrenoatul de potasiu** (Aldactone).

Reacții adverse: hiperkaliemie, ginecomastie.

5.1.1.3.2 Derivați pteridinici

Dintre aceștia derivați face parte **triamterenul** și **amiloridul,** care își manifestă acțiunea în absența aldosteronului. Din acest motiv, asocierea amiloridului cu o spironolactonă dă efecte rapide și potențate. Nu se cunoaște exact mecanismul de acțiune. Dă efecte adverse digestive și nervoase.

Preparate: - triamteren (Dyrenium®), amilorid (Midamor®).

5.1.1.3.3 Inhibitori de ADH

Rar utilizați, mai ales în cazuri în care sunt tulburări de activitate ADH.

Acționează ca antagoniști ai receptorului V_2, la nivelul nefronului. Ca preparate, menționăm **decinina** –alcaloid din familia *Lythracee* și **demeclociclina,** derivat tetraciclinic. Se mai atribuie o astfel de acțiune și **sărurilor de litiu.** Produc o diureză apoasă.

Scanned with OKEN Scanner

5.1.1.4. Diuretice care determină creşterea cantităţii filtrate de Na^+ şi /sau Cl^-

5.1.1.4.1 Diuretice osmotice

În acest grup intră substanţe care, odată ajunse în mediul intern, determină trecerea apei din spaţiul interstiţial în sânge, determinând creşterea presiunii hidrostatice şi a filtrării glomerulare, cu creşterea diurezei. În acelaşi timp, se opun reabsorbţiei de sodiu şi clor din lumen, fapt care contribuie la sporirea efectului diuretic.

Dintre substanţele utilizate, menţionăm **manitolul**, care este un polialcool derivat din manoză. După injectarea intravenoasă (dat per os nu se absoarbe) moleculele filtrate glomerular nu se mai reabsorb la nivelul tubilor, reţinând echivalentul osmotic de apă. Este indicat pentru prevenirea oliguriei, în şoc sau pentru forţarea diurezei în intoxicaţia cu salicilaţi şi barbiturice. Scade presiunea intracraniană şi intraoculară. Este contraindicat la deshidrataţi. Se administrează 500ml de manitol din soluţia 10%, putându-se repeta doza în următoarele 18 ore.

Dintre tulburările produse de această substanţă, menţionăm posibilitatea hiperhidratării extracelulare, datorită retenţiei de manitol, riscul de edem pulmonar acut şi de embolie.

Ureea este un diuretic cu întrebuinţări clinice destul de reduse, fiind utilizată doar în tratamentul edemului cerebral.

Glucoza este un diuretic osmotic destul de eficace, dar are dezavantajul că este rapid metabolizată. Se utilizează o soluţie hipertonă de 10 – 20%, administrată în perfuzie, în tratamentul edemului cerebral, a şocului şi colapsului vascular. În acelaşi scop, se mai utilizează şi **sorbitolul**.

5.1.1.4.2 Diuretice acidifiante

Cele mai utilizate au fost clorura de amoniu, nitratul de amoniu şi l-lisina clorhidrat. Sărurile de amoniu disociază în organism, iar ionul amoniu este convertit în uree şi eliminat. Clorul deplasează bicarbonatul din sistemul tampon, fapt care duce la creşterea sa la nivel extracelular. Consecutiv acestui fapt, organismul va elimina valori crescute de clor, prin filtrare glomerulară.

Clorul va antrena cu el o cantitate echivalentă de ioni de sodiu şi apă.

Organismul tinde să compenseze aceasta, prin eliminarea hidrogenului în locul sodiului şi prin formare de amoniac, pe care-l elimină sub formă de ioni de

Scanned with OKEN Scanner

amoniu. Se realizează astfel o compensaţie, ajungându-se la eliminarea unei cantităţi de clorură de amoniu egală cu cea ingerată. Apariţia unor diuretice mai eficiente le-a redus mult utilizarea.

5.1.1.4.3 Diuretice „fiziologice"

Dintre diureticele „fiziologice", se menţionează apa şi ceaiurile diuretice. Este cunoscută acţiunea ceaiurilor obţinute din fructele de ienupăr, frunzele de *Uva ursi*, cozile de cireş, mătasea de porumb, care prin glicozizi, saponine şi alte substanţe determină creşterea volemiei, hemodiluţie şi creşterea diurezei. De asemenea, efecte diuretice se observă după consumarea sucurilor de fructe sau a pepenilor. Dintre apele minerale hipotone cu acţiune diuretică, menţionăm apele de Căciulata şi Olăneşti.

5.1.1.4.4 Cardiotonice cu acţiune diuretică

Digitala şi derivaţii de *scilla* prezintă o acţiune diuretică care a fost descrisă la capitolul substanţelor cardiotonice.

5.2. ANTIDIURETICE

Un antidiuretic fiziologic este **vasopresina**, hormon peptidic secretat de retrohipofiză. Conţine în structura sa 9 aminoacizi şi se administrează fie prin prizare, fie subcutanat sau intramuscular, deoarece administrată per os este inactivată în tubul digestiv.

Vasopresina reglează reabsorbţia tubulară renală a apei la nivelul tubului distal şi colector, unde se fixează pe receptorii V_2, provocând o creştere a permeabilităţii tubilor pentru apă. Receptorii V_2 acţionează prin intermediul adenilatciclazei. Este indicată ca medicaţie de substituţie în diabetul insipid. Trebuie avut în vedere faptul că, la doze mari, poate determina vasoconstricţie coronariană, precipitând o criză de angină. Dintre preparatele utilizate, amintim pentru vasopresină Argipresina^R, Tanatul de vasopresină^R, Retrohipofiza^R–pulbere. În prezent se utilizează şi preparatele de sinteză desmopresină (Adiuretin^R, Desurin^R) şi lipresină (Lypressine^R).

În practică, se mai utilizează inhibitori ai transportului tubular renal, cu ajutorul cărora se pot recupera substanţe organice importante pentru organism, cum ar fi vitaminele, aminoacizii sau unele medicamente. Astfel, **acidul**

Scanned with OKEN Scanner

paraaminohipuric, ca şi **probenecidul,** acţionează competitiv asupra transportului, oprind eliminarea penicilinei şi favorizând, în acest fel, o acţiune mai prelungită a sa. Probenecidul şi caronamida acţionează, de asemenea, împiedicând reabsorbţia acidului uric din tub, fapt util în tratamentul gutei, la fel acţionând şi sulfinpirazona (Anturan^{R}). Doza utilizată este de 0,5g /zi probenecid timp de o săptămână.

Indocrinona este un agent farmacologic recent dezvoltat, având proprietăţi diuretice şi uricozurice.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6
FARMACOLOGIA SÂNGELUI ŞI A ORGANELOR HEMATOPOETICE

Sângele împreună cu organele hematoformatoare constituie un sistem unitar alcătuit din plasmă (56%) şi elemente figurate (44%). După cum se ştie, sângele asigură schimbul de substanţe dintre organism şi mediu, având o funcţie respiratorie, una nutritivă, o funcţie de eliminare, precum şi rol în termoreglare şi în păstrarea echilibrului hidro-electrolitic.

6.1. MEDICAMENTE CARE MODIFICĂ COAGULAREA SÂNGELUI

Coagularea este procesul care se produce în urma contactului dintre sânge şi o suprafaţă străină endoteliului vascular. Este un proces fizico-chimic, care constă în transformarea moleculelor de fibrinogen solubil într-un gel de fibrină insolubilă. Acest proces este deosebit de complex şi se realizează cu participarea trombocitelor, ficatului, sistemului reticulo-endotelial, care sintetizează şi eliberează factorii coagulării.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii de coagulare sunt următorii:

I. Fibrinogenul
II. Protrombina
III. Tromboplastina
IV. Calciul (Ca^{2+})
V. Proaccelerina
VI. Accelerina
VII. Convertina
VIII. Factorul antihemolitic A
IX. Factorul antihemolitic B
X. Factorul Stuart
XI. PTA (Plasma Thromboplastin Antecedent)
XII. Factorul Hageman
XIII. FSF (Factorul stabilizator al fibrinei)

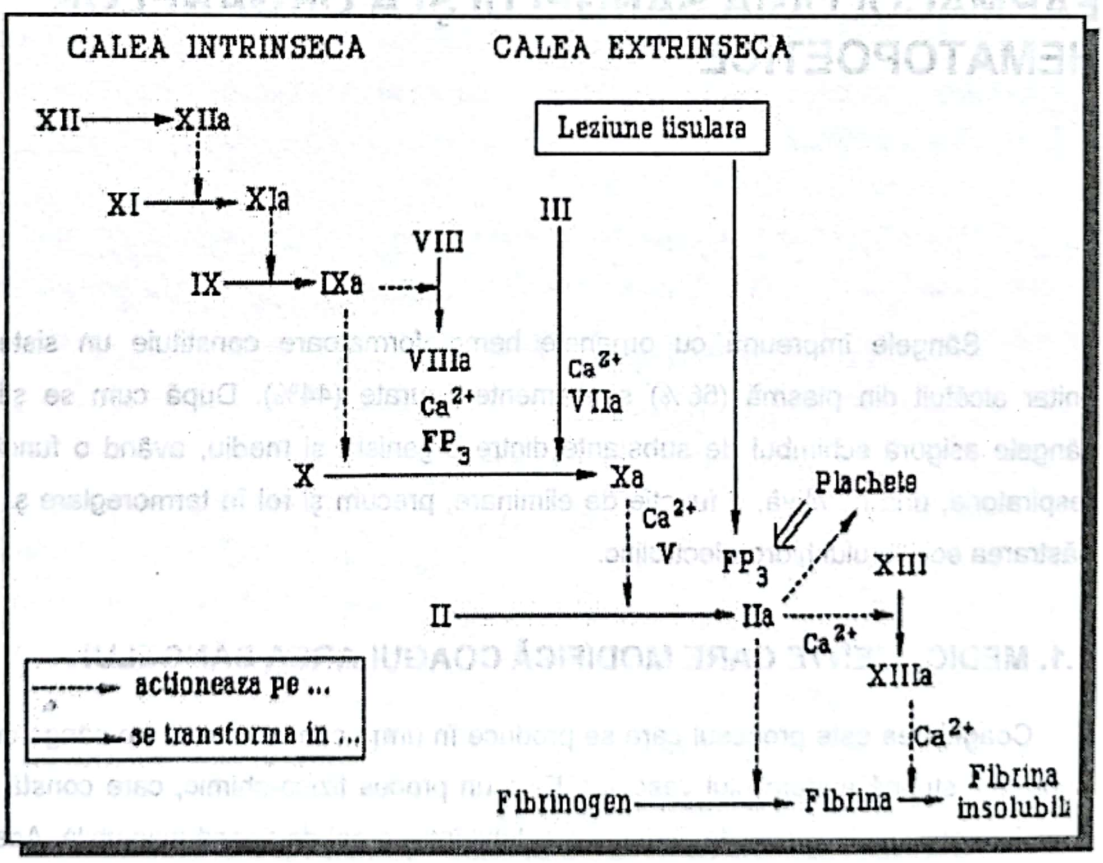


Figura 6.1. Schema coagulării sangvine

Scanned with OKEN Scanner

6.1.1. ANTICOAGULANTE

Anticoagulantele sunt substanţe capabile să împiedice prin mecanisme diverse procesul coagulării, intervenind asupra unuia sau mai multor factori ai acestui proces. Se cunosc două categorii de anticoagulante, şi anume:

- Directe, de tipul heparinei
- Indirecte, cum sunt antivitaminele K

Trebuie menţionat faptul că anticoagulantele cu acţiune directă îşi exercită efectul după o perioadă de latenţă necesară inhibării sintezei factorilor asupra cărora acţionează.

6.1.1.1. Anticoagulante directe

Heparina este un amestec heterogen de glucozaminoglicani sulfataţi cu greutate moleculară cuprinsă între 3.000 D şi 40.000 D. Preparatele comerciale de heparină au structură polimerică, moleculele sale fiind formate din 8 – 15 unităţi dizaharidice sulfatate care se repetă alternant. Are un pronunţat caracter acid, datorită grupărilor sulfat şi carboxil din structura sa.

În organism heparina este prezentă în granulaţiile bazofile ale mastocitelor, sub forma unui complex inactiv heparină - proteină. Este eliberată în funcţie de solicitări, devenind activă după cuplarea cu o serum-albumină numită cofactor heparinic.

Farmacocinetică

Heparina se administrează numai parenteral (s.c. sau i.v., dar nu i.m., pentru că poate cauza hematoame), deoarece administrată oral este imediat depolimerizată de către heparinaza hepatică şi eliminată urinar. Se metabolizează rapid şi doar 5% este fixat în sistemul reticulo - endotelial.

Activitatea sa se măsoară în unităţi internaţionale, o unitate internaţională fiind egală cu activitatea anticoagulantă a 10μg din preparatul internaţional, care este o sare de bariu a heparinei bovine.

Scanned with OKEN Scanner

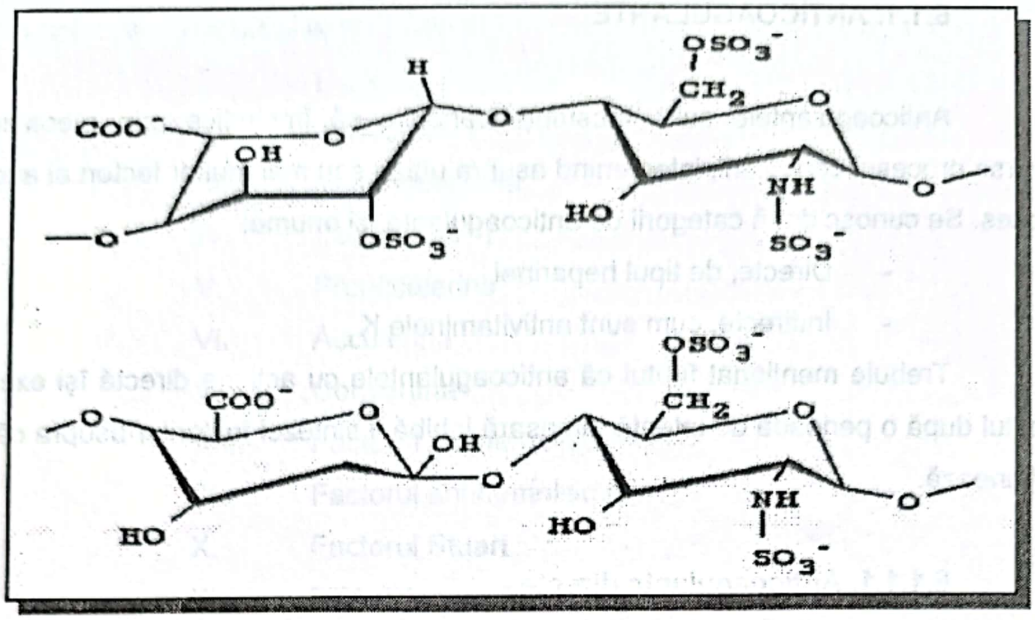


Figura 6.2. Unitățile dizaharidice care se repetă alternant în structura heparinei (sus: dizaharid acid iduronic-glucozamină; jos: dizaharid acid glucuronic-glucozamină)

Efecte farmacodinamice. Heparina intervine în procesul coagulării prin creşterea activității antitrombinei III, care:

- împiedică formarea tromboplastinei;
- împiedică transformarea protrombinei în trombină;
- împiedică acțiunea trombinei asupra fibrinogenului

Cofactorul heparinic fixează trombina şi o împiedică să acționeze asupra fibrinogenului pentru a-l transforma în fibrină.

În afara acțiunii de prelungire a timpului de coagulare a sângelui, heparina mai exercită şi alte acțiuni farmacologice, cum este acțiunea chiloliticã (clarificarea serului postprandial prin transformarea moleculelor mari de lipide în molecule mici, sub influența unei lipoproteinlipaze).

Reacții adverse. Dintre efectele secundare, se cunoaşte doar pericolul apariției unei hemoragii, datorită acțiunii anticoagulante. Ca antidot, se utilizează protamina. Rar se semnalează reacții alergice, trombocitopenii sau alopecii. Pentru combaterea accidentelor hemoragice se utilizează sulfatul de protamină şi hexadimetrina bromică.

Indicații. Heparina este folosită pentru prevenirea şi tratarea emboliilor şi a trombozelor şi în chirurgia cardiacă.

Scanned with OKEN Scanner

Este **contraindicată** în hipertensiune, ulcere peptice active, tromboflebitele supurate şi diatezele hemoragice.

Posologie. Heparina se administrează parenteral, calea de elecţie fiind calea intravenoasă, sub formă de injecţii şi perfuzii lente (150 – 300 mg/l de ser glucozat 5%) câte 300 – 450 mg/24ore. Nu se recomandă utilizarea în primele ore după naştere sau avort. Controlul tratamentului heparinic se face prin urmărirea timpului de coagulare. Preparate cu greutate moleculară mică (aproximativ 5000 D) au acţiune mai îndelungată şi se pot administra o dată pe zi (certoparine, reviparine, tinzaparine ş.a.).

Alte anticoagulante

Lasonil – unguent care conţine heparinoid şi hialuronidază. Este folosit pentru accelerarea resorbţiei hematoamelor, terapia ulcerului varicos, hemoroizilor.

6.1.1.2. Anticoagulante indirecte

Substanţele din acest grup înlătură dezavantajele unui tratament cu heparină, acţiunea sa de scurtă durată şi calea de administrare parenterală. Sunt derivaţi cumarinici care se clasifică chimic în derivaţi de 4–hidroxicumarină ***(dicumarol, ciclocumarol, acenocumarol, warfarină, cumadină)*** şi derivaţi de indandionă ***(difenadiona, fenindiona***).

Atât derivaţii de 4–hidroxicumarină, cât şi cei de indandionă, se absorb pe cale digestivă, se acumulează în ficat şi se fixează labil pe apoenzima care catalizează sinteza protrombinei şi a proconvertinei. Acenocumarolul este mai activ, deoarece este mai puţin metabolizat, în timp ce dicumarolul este detoxifiat într-o proporţie mai mare.

Ambele inhibă elaborarea factorului VII printr-un mecanism de antagonism competitiv bazat pe analogia chimică cu vitamina K. De aceea, aceste preparate mai sunt cunoscute şi sub denumirea de ***antivitamine K***. Latenţa efectului se datorează faptului că aceşti derivaţi acţionează numai asupra sintezei protrombinei şi proconvertinei din ficat, şi nu asupra celor din circulaţie, care rămân active până la îndepărtarea din curentul sangvin. Efectul prelungit al preparatelor după încetarea tratamentului (48 – 140 ore) se datorează faptului că este necesar un timp pentru resinteza unei noi cantităţi de protrombină.

Scanned with OKEN Scanner

Aceşti derivaţi trebuie întrebuinţaţi continuu şi sistematic, fiind indicaţi profilactic în predispoziţii la tromboembolii, deficienţe cardiovasculare cu tendinţă la hipercoagulabilitate. Curativ, sunt utilizaţi în infarctele din diverse organe, în tromboflebite şi în alte cazuri în care este necesară o acţiune de lungă durată.

În timpul tratamentului, se va evita administrarea de antibiotice care perturbă flora producătoare de vitamina K, administrarea de salicilaţi, amidopirină, PAS, care acţionează prin potenţarea efectului anticoagulant. Barbituricele antagonizează anticoagulantele prin accelerarea indirectă a metabolizării acestora (inducţie enzimatică).

Fenomenele adverse observate sunt rare şi constau în fenomene alergice, alopecie trecătoare, iar la fenindionă se observă uneori icter şi leziuni renale.

Cele mai periculoase sunt accidentele hemoragice; hematemeza şi melena produc 25% din decesele cu substanţe anticoagulante.

Dintre preparatele existente, menţionăm: ***acenocumarolul*** (Trombostop), ***tromexanul*** (Trombarin), ***warfarina*** (Cumadina), ***fenprocumona*** (Phenprocoumon, Marcumar), ***difenadiona*** (Depaxin), ***bindiona*** (Fenindan), ***fenindiona*** (Pindione).

6.1.2. SUBSTANŢE CU ACŢIUNE ANTIAGREGANTĂ PLACHETARĂ

1. ***Sulfinpirazona*** – inhibă ciclooxigenaza plachetară şi creşte viaţa plachetelor circulante.
2. ***Acidul acetilsalicilic*** – inhibă sinteza Tx A_2.
3. ***Dipiridamol*** – inhibă agregarea plachetelor (inhibă PDF, creşte cAMP). Efectul, în clinică, este controversat.
4. ***Epoprostenol*** (prostaciclina) – inhibă PAF.

Indicaţii terapeutice

- Profilactic şi curativ în stări cu creştere a adezivităţii plachetare;
- După infarct miocardic;
- După accidente vasculare cerebrale;
- La bolnavi cu proteze valvulare;
- Tromboză venoasă recidivantă;
- Dializă.

Scanned with OKEN Scanner

6.1.3. SUBSTANȚE HEMOSTATICE ŞI COAGULANTE

În acest grup sunt cuprinse substanțe care se întrebuințează pentru oprirea hemoragiei produse fie prin leziuni biochimice, fie prin secționarea unor vase.

Este cunoscut faptul că hemostaza se desfăşoară în trei timpi, în mod fiziologic:

- **timpul vascular,** caracterizat prin vasoconstricție şi încetinirea curentului sangvin la nivelul vaselor mici;
- **timpul plachetar,** care constă în adeziunea trombocitelor la soluția de continuitate, fenomen care se face cu participarea ADP-ului în prezența ionilor de calciu. În prezența ADP-ului, trombocitele îşi măresc permeabilitatea, devenind sferice şi, în timp, prin aglomerare, se va forma un tromb alb impermeabil, care va obtura zona lezată;
- **timpul plasmatic** sau coagularea propriu-zisă, care asigură o hemostază durabilă. În această fază intervine trombina care permeabilizează membrana trombocitului pentru ionii de calciu. ATP-ul plachetar este transformat în ADP, iar energia eliberată este utilizată pentru transportul activ înafara plachetei a unei părți de fibrinogen (cu ajutorul unei proteine contractile - trombostenina). În stadiul următor, se formează trombusul roşu, prin depunerea unei rețele de fibrină insolubilă peste trombusul alb.

6.1.3.1. Hemostatice

Hemostaticele se împart în substanțe cu acțiune **locală** şi substanțe cu acțiune **generală.**

6.1.3.1.1. Hemostatice cu acțiune locală

- ***Fibrina*** produce o coagulare mecanică şi chimică stimulând formarea cheagului. Se utilizează sub formă de bureți de fibrină îmbibați cu ser fiziologic, sub formă de plăci de fibrină utile în intervențiile pe creier, ficat şi splină şi sub formă de tub de fibrină pentru anastomoze venoase;
- ***Trombina,*** obținută din protrombină umană sau bovină, este utilizată sub forma unei pulberi solubile care se poate pulveriza ca atare (hemoragii după extracții dentare, epistaxis) sau poate îmbiba bureții de fibrină, după care aceştia se

Scanned with OKEN Scanner

aplică pe suprafeţele sângerânde. Se mai utilizează per os, în scopul opririi hemoragiilor digestive.

- ***Bureţii de gelatină*** sau ***filmele de gelatină sterilizată*** acţionează ca o matrice proteică, grăbind formarea cheagului. În interstiţiile gelatinei se depozitează plachetele sangvine şi eliberează factorii necesari coagulării. Sunt resorbabili şi sunt folosiţi pentru stăpânirea hemoragiilor capilare.

Acţiune hemostatică locală mai au ***celuloza oxidată, apa oxigenată, fenazona, antipirina*** şi unele ***săruri de metale grele*** - clorura ferică, sulfatul de cupru, sulfatul de aluminiu şi potasiu (alaunul).

6.1.3.1.2. Hemostatice cu acţiune generală

Din această grupă fac parte:

- **Carbazocroma (adrenostazinul)** este semicarbazona adrenocromului şi acţionează prin reducerea permeabilităţii capilare şi scurtarea timpului de sângerare. Este indicat în epistaxis, hemoptizii şi în pregătirea preoperatorie a unor bolnavi. Dă destul de rar efecte secundare, care constau în halucinaţii;
- ***Flavonoizii*** (vitamina P) reprezintă o clasă de substanţe naturale care au fost intens studiate în ultimii ani. Dintre numeroasele proprietăţi farmacologice pe care le posedă aceşti agenţi, s-a remarcat capacitatea acestora de a favoriza troficitatea endoteliului şi de a reduce permeabilitatea capilară. Sunt utilizaţi în tratamentul diatezelor hemoragice (purpure, fragilitate capilară etc.) şi în terapia unor afecţiuni venoase (varice, hemoroizi).

Dintre preparatele utilizate, menţionăm: ***Rutin®-S*** (conţine un derivat solubil de rutozid), ***Tarosin®*** (conţine rutozid şi acid ascorbic), folosite în terapia afecţiunilor capilare. ***Troxerutin®***, ***Troxevasin®*** şi ***Venoruton®*** conţin un derivat de rutozid care, pe lângă efectul de diminuare a permeabilităţii capilare, posedă şi acţiune antiagregantă plachetară; aceste preparate se folosesc în terapia afecţiunilor venoase mai sus menţionate.

Scanned with OKEN Scanner

6.1.3.2. Substanţe coagulante

Coagulantele sunt substanţe care, acţionând în anumiţi timpi ai hemostazei, influenţează diverşi factori ai coagulării şi grăbesc formarea cheagului. Dintre cele mai utilizate, amintim:

- ***Vitaminele K***, numite şi vitamine antihemoragice, au structură chimică bazată pe un nucleu naftochinonic. Vitaminele K naturale sunt substanţe liposolubile prezente în plante (fitomenadiona sau vitamina K_1); necesarul alimentar este, însă, redus, deoarece vitamina K este sintetizată de către bacteriile intestinale (vitamina K_2). Datorită faptului că sunt liposolubile, acestea necesită, pentru absorbţie, prezenţa în intestin a bilei. Pentru uz clinic este disponibilă o formă hidrosolubilă (vitamina K_3).

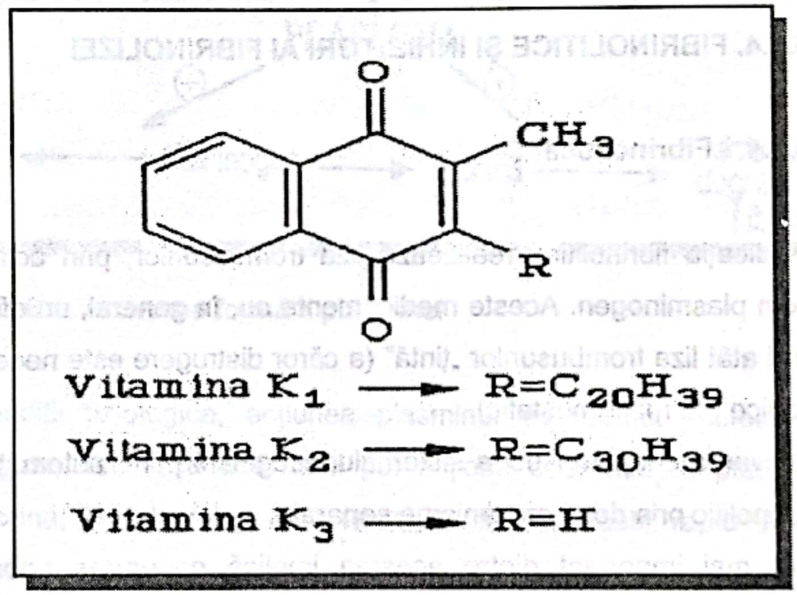


Figura 6.3. Vitaminele K

- Vitamina K are un rol important în realizarea etapelor finale de sinteză a factorilor II, VII, IX şi X. Deficitul de vitamină K va determina imposibilitatea factorilor menţionaţi de a se activa şi se va manifesta clinic prin diateze hemoragice.
- Se administrează în hemoragiile din insuficienţele hepatice, în diareele cronice, în timpul tratamentelor prelungite cu antibiotice cu spectru larg, în stările de hipoprotrombinemie la nou–născut şi pentru tratamentul muşcăturilor unor şerpi veninoşi. De asemenea, se administrează în mod curent la nou-născut pentru

Scanned with OKEN Scanner

profilaxia bolii hemoragice determinată de deficiența în vitamină K, afecțiune care apare, în special, la prematuri.

- ***Calciul*** este un factor al coagulării care micşorează şi permeabilitatea endoteliului capilar. Administrat sub formă de *Clorocalcin* sau *Clorură de calciu*, are o acțiune utilă în afecțiunile în care se urmăreşte grăbirea coagulării.

- ***Hemocoagulaza*** este o enzimă de tip trombinic, extrasă din veninul unor şerpi sud americani, care are proprietatea de a transforma fibrinogenul în fibrină şi de a stimula activitatea plachetară. O singură doză dată intravenos, acționează 12 ore, fapt pentru care este indicată preventiv în intervențiile puternic sângerânde.

- ***Extractele tisulare*** acționează datorită conținutului lor în tromboplastină şi sunt utile în hemoragiile prin deficit de trombokinază. Dintre preparate menționăm *Hemosistan* şi *Coagulen.*

6.1.4. FIBRINOLITICE ŞI INHIBITORI AI FIBRINOLIZEI

6.1.4.1.Fibrinolitice

Medicația fibrinolitică realizează liza trombusurilor, prin activarea formării plasminei din plasminogen. Aceste medicamente au, în general, un efect neselectiv, determinând atât liza trombusurilor „țintă" (a căror distrugere este necesară), cât şi a celor fiziologice (cu rol hemostatic).

Activarea căii intrinseci a sistemului coagulării pune automat în mişcare şi sistemul fibrinolitic prin două mecanisme separate.

Cel mai important dintre acestea implică *generarea unor activatori ai plasminogenului din molecule precursoare.* Unii activatori sunt eliberați în formă activă din endoteliul vascular şi din fagocite, alții sunt generați prin acțiunea factorului XII asupra unor proactivatori plasmatici sau tisulari.

Plasminogenul este o β-globulină serică (GM=143.000 D) care se depune pe lanțurile de fibrină ale trombusurilor. Activatorii plasmogenului sunt serinproteaze cu durată de viață foarte scurtă în circulație care difuzează în trombus şi scindează legătura arginină-valină din molecula de plasminogen. Plasmina este o protează asemănătoare tripsinei, care desface legăturile arginină-lizină; acțiunea sa este neselectivă, acționând nu numai asupra fibrinei, ci şi asupra altor proteine care conțin legătura arginină-lizină (fibrinogenul, factorii coagulării II, V, VIII).

Scanned with OKEN Scanner

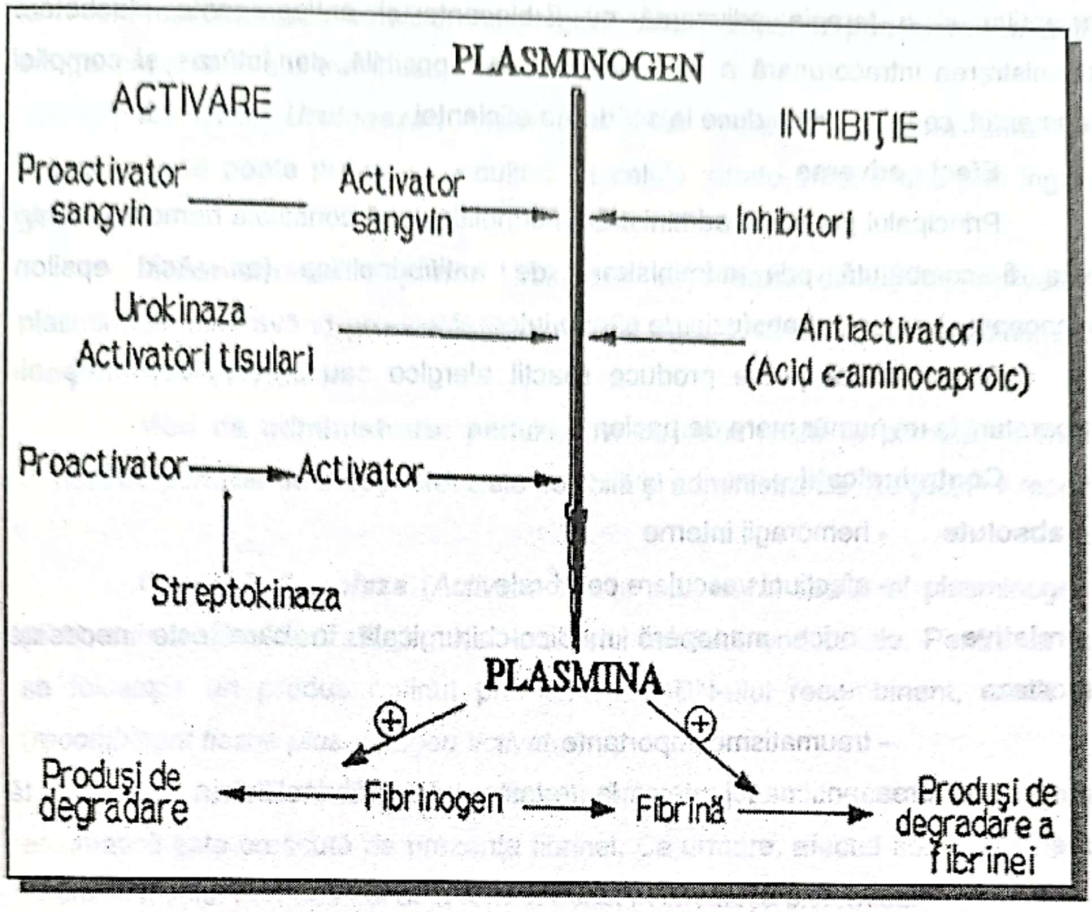


Figura 6.4. Activarea formării plasminei

În condiţii fiziologice, acţiunea plasminei este strict limitată la nivelul cheagului sangvin, deoarece activatorii pot acţiona doar asupra plasminogenului absorbit de fibrină, iar plasmina care trece în circulaţie este rapid inactivată de inhibitori diverşi.

Un al doilea mecanism de stimulare a fibrinolizei implică *activarea proteinei C de către trombină.* Proteina C este o moleculă precursoare dependentă de vitamina K şi care se activează atunci când trombina se cuplează cu receptorul ei specific (trombomodulina) de pe suprafaţa celulelor endoteliale. Activarea proteinei C inhibă coagularea şi stimulează fibrinoliza, datele actuale sugerând că proteina C are un rol cheie în coordonarea celor două fenomene.

Indicaţii

În general, fibrinoliticele sunt folosite pentru tratamentul tromboflebitei acute a membrelor inferioare, emboliei pulmonare şi trombozelor arteriale periferice. Terapia trombolitică în infarctul miocardic acut necesită o selecţie corectă a

Scanned with OKEN Scanner

pacienţilor şi o terapie adjuvantă cu ß-blocante şi antiagregante plachetare. Administrarea intracoronară a fibrinoliticelor este posibilă, dar întârzie şi complică tratamentul, ceea ce poate duce la scăderea eficienţei.

Efecte adverse

Principalul pericol al administrării fibrinoliticelor îl constituie hemoragia, care poate fi combătută prin administrare de antifibrinolitice (ex. Acid epsilon-aminocaproic) sau prin transfuzie de sânge integral.

Streptokinaza poate produce reacţii alergice sau creşteri moderate ale temperaturii la un număr mare de pacienţi.

Contraindicaţii

- **absolute** - hemoragii interne
  - afecţiuni vasculare cerebrale
- **relative** - orice manoperă medico-chirurgicală în care este necesară hemostaza
  - traumatisme importante

Asocierea anticoagulantelor la tratamentul cu fibrinolitice necesită multă prudenţă.

6.1.4.1.1. Streptokinaza

Streptokinaza (Streptase®) este o proteină lipsită de activitate enzimatică, extrasă din culturile unor streptococi β-hemolitici, după care se dozează biologic şi se standardizează.

Mecanismul de acţiune al streptokinazei este indirect: se cuplează cu plasminogenul, formând un complex stabil care dobândeşte activitate enzimatică printr-o modificare conformaţională. Streptokinaza prezintă proprietăţi antigenice şi poate fi inactivată de anticorpi prezenţi în sânge, ca urmare a unor infecţii streptococice anterioare.

Mod de administrare. Pentru a obţine efect sistemic, se foloseşte administrarea în perfuzie intravenoasă lentă, iar pentru un efect localizat, este posibilă administrarea pe cateter.

6.1.4.1.2. Anistreplaza (Eminase®), numită şi APSAC *(p-anisoylated [human]lys-plasminogen-streptokinase activator complex),* este un complex macromolecular care conţine streptokinază inactivată prin introducerea unui grup acil

Scanned with OKEN Scanner

la nivelul centrului său catalitic. Acest grup este îndepărtat prin hidroliză, atât în sânge, cât şi la nivelul trombusului.

6.1.4.1.3. Urokinaza (Abbokinase®) se extrage din urina umană; de asemenea, se poate prepara pe culturi de celule renale umane sau prin inginerie genetică.

Mecanism de acţiune. Urokinaza acţionează direct, ca activator al plasminogenului, având proprietăţi enzimatice. Spre deosebire de streptokinază, nu are proprietăţi antigenice.

Mod de administrare: perfuzie i.v. cu debit mare în primele 10 minute, urmată de perfuzie de întreţinere. Este posibilă şi administrarea în injecţii i.v.repetate.

6.1.4.1.4. Alteplaza (*Activase®*) este activatorul tisular al plasminogenului (tPA), substanţă sintetizată „in vivo" la nivelul celulelor endoteliale. Pentru uz clinic, se foloseşte un produs obţinut prin tehnica ADN-ului recombinant, numit rTPA (*recombinant tissue plasminogen activator*).

Mecanism de acţiune: activarea directă a plasminogenului . Activarea sa enzimatică este crescută de prezenţa fibrinei. Ca urmare, efectul fibrinolitic este mai intens la nivelul trombusului deja format decât în circulaţia sistemică.

Mod de administrare: perfuzie i.v., cu durata de câteva ore. Nu este necesară doză de atac.

6.1.4.2. Inhibitorii fibrinolizei

Inhibitorii fibrinolizei sunt substanţe de sinteză sau extrase din pancreas sau din parotidă, folosiţi pentru a inhiba procesul fibrinolizei. Dintre substanţele sintetice, amintim ***acidul ε-aminocaproic*** (Amicar®), ***acidul tranexamic*** (Cyklokapron®) şi **apronitina** (Trasilol®).

Beneficiază de tratamentul cu aceste substanţe: fibrinolizele acute consecutive intervenţiilor chirurgicale mari sau transfuziilor masive de sânge, precum şi fibrinolizele din pancreatita acută hemoragică, unele boli de sânge sau unele forme de tumori. Sarcina constituie o contraindicaţie pentru aceste preparate.

Scanned with OKEN Scanner

6.2. MEDICAMENTE CARE SE ADRESEAZĂ HEMATOPOEZEI

6.2.1. SUBSTANȚE ANTIANEMICE

În formele de anemie care nu necesită o intervenție de urgență, este bine ca tratamentul să fie instituit numai după ce a fost precizat mecanismul prin care s-a produs anemia şi cauzele care au determinat-o. Tratamentul antianemic vizează o serie de măsuri generale şi speciale, în funcție de mecanismele etiopatogenice de producere a bolii, şi aceste măsuri vor fi dezvoltate în cadrul clinicii de specialitate. Tratamentul medicamentos este diferențiat în funcție de tipul anemiei, de aceea vor fi abordate separat drogurile prin care se tratează anemiile prin lipsă de fier (terapia marțială) de cele folosite pentru terapia anemiilor pernicioase.

Terapia marțială este necesară în toate cazurile de anemie feriprivă. Este preferată calea orală, care evită pericolul de hipersideroză în cazul unor supradozări. Când este necesar un efect rapid sau nu este posibil tratamentul per os, se recurge la administrarea intramusculară a preparatelor de fier.

În anemiile megaloblastice, indiferent de factorul determinant, ca regulă generală, nu se recomandă niciodată acidul folic singur fără a fi asociat cu vitamina B_{12}, deoarece se poate obține în acest caz remisiunea hematologică, însoțită însă de agravarea leziunilor nervoase. În anemiile megaloblastice la copil, nu este necesară o terapie prelungită, deoarece simptonele dispar după rezolvarea deficitului în vitamină.

6.2.1.1. Terapia marțială

Terapia marțială se utilizează în tratamentul anemiilor hipocrome. Organismul adult conține 4-5 g de fier, din care 64% este în componența hemoglobinei, unde are un rol primordial în transportul oxigenului necesar țesuturilor şi oxidărilor celulare.

Fierul neheminic este stocat sub formă de feritină în măduvă, splină şi ficat. În plasmă, fierul este transportat legat de beta-globulină, care poartă numele de siderofilină sau transferină. Sideremia normală este de 120-150µg la 100ml. Rolul transferinei este de a face legătura între fierul funcțional din hematii şi fierul de rezervă. Nevoia zilnică la bărbat este de 10 mg, iar la femeie de 12 mg (crescând la valori în jur de 15 mg în perioada de sarcină şi alăptare).

Scanned with OKEN Scanner

Fierul poate fi administrat per os sau parenteral. Pentru tratamentul pe cale orală, sunt preferate preparatele care conţin fier bivalent. Fierul se absoarbe sub formă ionică, cu ajutorul apoferitinei din mucoasa duodeno-jejunală. Sărurile feroase sunt cel mai frecvent utilizate. Se folosesc: ***gluconatul feros*** în caşete de 0,1 – 0,2g, ***sulfatul feros, oxalatul de fier, clorura ferică.*** Asocierea cu vitamina C (Tonofer – drajeuri care conţin sulfat feros şi vitamina C) sau cu aminoacizi (***glutamatul feros*** şi ***aspartatul feros***) este eficace, deoarece este favorizată absorbţia.

Alte preparate cu fier: Neoanemovit (fier gluconic cu urme de cupru şi cobalt) se administrează sub formă de sirop, 1–3 linguriţe înainte de masă, la copii peste 2 ani; *Ferrum - Hausmann*® (fier polimaltozat, vitamina B_{12}, vitamina B_6) sub formă de sirop; Ferro - Redoxon® (fier bivalent + vitamina C).

Doza totală de fier elementar se calculează, de obicei, după formula:

Doza de fier elementar =deficitul în hemoglobină (g /100ml) x 0,225

Deficitul în hemoglobină este diferenţa dintre cantitatea normală în grame la 100ml şi cantitatea de hemoglobină determinată la bolnav.

De obicei, răspunsul hematologic (criza reticulocitară) apare în 1–3 săptămâni, iar normalizarea hemoglobinei se face după 2 luni. Medicamentele se vor administra în timpul mesei sau imediat după masă, şi nu pe stomacul gol deoarece poate apare intoleranţa digestivă. Tratamentul prea îndelungat şi în doze excesive prezintă pericolul hemosiderozei. În cazul care este necesară administrarea parenterală, se utilizează fierul trivalent, administrat pe cale intramusculară. Dintre preparatele de fier injectabile, menţionăm: *Ferrum Hausmann*® (complex fier-dextran); *Ceferro*® (fier feros stabilizat cu vitamina C, utilizat în administrare i. v.).

Efecte adverse

Supradozarea determină fenomene grave, cum sunt greţuri, cefalee, acidoză, convulsii şi comă. La copii, se citează cazuri letale după ingestia accidentală a 2g de sulfat feros. Fenomenele toxice apar la aproximativ o oră după ingestie şi pot duce în 5-48 de ore la exitus. În aceste cazuri, se procedează de urgenţă la spălături gastrice cu soluţie de bicarbonat de sodiu 1% şi se administrează intramuscular EDTA (10–20mg/kg), repetându-se doza din 4 în 4 ore. Concomitent, se combat colapsul şi convulsiile. Activitatea antitoxică cea mai puternică o prezintă ***deferoxamina*** (Desferal®), un agent chelator al fierului, netoxic. Este condiţionat în fiole de 500 mg şi care se administrează i.m.. Doza zilnică este de 1–2 g, în funcţie

Scanned with OKEN Scanner

de vârstă. La 3 ore de la administrare, cea mai mare parte a medicamentului este eliminată renal, sub formă de *ferioxamin*, substanță care dă urinii culoarea roșie.

6.2.1.2. Medicația antipernicioasă

Medicamentele descrise în acest paragraf se folosesc în tratamentul anemiilor megaloblastice, și sunt: acidul folic și vitamina B_{12}. În lipsa unui laborator de specialitate, care să determine precis carența în unul sau altul din factori, se preferă, mai întâi, administrarea vitaminei B_{12} și, în caz de insucces, se asociază acidul folic.

Vitamina B_{12}

Vitamina B_{12} este numită și factorul extrinsec al lui Castle, deoarece pentru absorbție este necesar să se combine cu factorul intrinsec secretat de mucoasa gastrică.

Carența de vitamină B_{12} poate apare în unele cazuri de malnutriție severă, în alimentații vegetariene prelungite și în alimentația deficitară a sugarilor. Carența de absorbție este, însă, mai frecventă și se poate datora unui deficit în factor intrinsec, unei malabsorbții intestinale elective a vitaminei B_{12}, prin absența unor receptori specifici sau prin absența factorului de eliberare, care are rolul de a desface vitamina B_{12} de factorul intrinsec. O serie de paraziți intestinali, precum și unii factori microbieni pot bloca vitamina B_{12} în lumenul intestinal, fie prin desfacerea vitaminei din combinația sa cu factorul intrinsec (de exemplu, anemia megaloblastică determinată de botriocefal). Se mai citează deficit de vitamină B_{12}, datorată lipsei de calciu, precum și consecutivă leziunilor mucoasei intestinale sau a tulburărilor de transport a vitaminei B_{12}.

Vitamina B_{12} se administrează pe cale parenterală, administrarea sa per os în asociere cu factorul intrinsec fiind mai puțin sigură, deoarece se pot produce anticorpi anti-factor intrinsec.

Acidul folic

Este o substanță în compoziția căreia intră pteridina, acidul paraaminobenzoic și acidul glutamic. Are aceeași acțiune asupra eritropoiezei ca și vitamina B_{12}, dar nu influențează fenomenele neurologice și digestive asociate. Acidul folic este un factor care intervine în sinteza hemoglobinei și în sinteza acizilor nucleici. De asemenea, ca donator de grupări metil, intervine și în alte procese metabolice din organism.

Scanned with OKEN Scanner

Este utilizat în anemiile megaloblastice macrocitare din sarcină, în anemiile prin deficit alimentar la adult şi copil. Indiferent de cauza anemiei, utilizarea acidului folic singur este periculoasă, existând riscul accidentelor neurologice.

Eritropoietina

Sintetizată la nivel renal, stimulează proliferarea eritroblaştilor şi metabolismul măduvei osoase. Determină, de asemenea, reticulocitoză şi creşterea eritrocitelor din sângele periferic.

6.3. SUBSTITUIENŢI DE PLASMĂ

Pierderea bruscă a unei părţi importante din masa sangvină nu poate fi compensată prin mijloace fiziologice. Se produce o insuficienţă circulatorie periferică şi, în acest caz, pentru restabilirea volumului circulant, se administrează substituienţi de masă sangvină (naturali sau sintetici). Dintre substituienţii naturali, se utilizează **sângele uman izogrup cu Rh compatibil,** care este cel mai bun înlocuitor. Are dezavantajul că nu se găseşte întotdeauna în cantitate suficientă şi prezintă riscul transmiterii unor afecţiuni virale (hepatita B, SIDA).

Plasma sangvină obţinută după citratarea sângelui este un foarte bun substituient, dar se conservă numai pentru un timp relativ scurt. Mai bine se conservă plasma liofilizată uscată la vid la –30° C şi care se solubilizează în momentul întrebuinţării. În practică, se utilizează frecvent înlocuitori de plasmă sangvină, cum sunt soluţiile saline, gelatină, dextranii ş.a.

Soluţiile saline - serul fiziologic, soluţia Ringer-Locke, soluţia glucozată 5% sunt soluţii izotonice care, datorită presiunii oncotice mici, părăsesc rapid patul vascular.

Dextranul este un polimer al glucozei, obţinut din melasa de sfeclă de zahăr, sub acţiunea unei bacterii. Se utilizează sub două forme: ***Dextran 70*** şi ***dextran 40*** (greutăţile moleculare medii ale celor doi produşi fiind de 70.000 D şi respectiv 40.000 D).

Acţionează producând o creştere a volumului circulant sangvin şi ameliorând astfel starea hemodinamică; durata efectului este de aproximativ 24 de ore. Este inactiv din punct de vedere farmacologic şi, ca urmare, este practic lipsit de toxicitate. Un sfert din cantitatea administrată se elimină pe cale renală în formă nemodificată, restul este oxidat în organism. Nu traversează bariera placentară.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7
FARMACOLOGIA AMINELOR BIOGENE

7.1. HISTAMINA ŞI ANTIHISTAMINICELE

7.1.1. HISTAMINA

Prezentă atât în regnul animal, cât şi în regnul vegetal, **histamina,** care, din punct de vedere chimic este o β-imidazol etilamină, exercită atât acţiuni fiziologice, cât şi patologice. În organism, cele mai bogate celule în histamină sunt mastocitele, care conţin în mitocondriile lor substanţa legată într-o formă inactivă. Histamina se mai găseşte în concentraţii semnificative în piele, intestin, mucoasa gastrică şi plămâni, locuri de contract ale organismului cu mediul exterior. Histamina poate proveni din surse exogene care au o mică importanţă şi din surse endogene prin decarboxilarea aminoacidului histidină.

Se cunosc o serie de factori eliberatori de histamină, cum sunt: veninul de şarpe şi de albine, enzimele proteolitice, unele macromolecule (dextran) şi unele

Scanned with OKEN Scanner

baze organice (d-tubocurarină, morfină, substanţa 48/80). Histamina se mai eliberează, de asemenea, în cazul arsurilor, a traumatismelor, în şocul anafilactic, în reacţiile alergice şi ca urmare a acţiunii unor radiaţii.

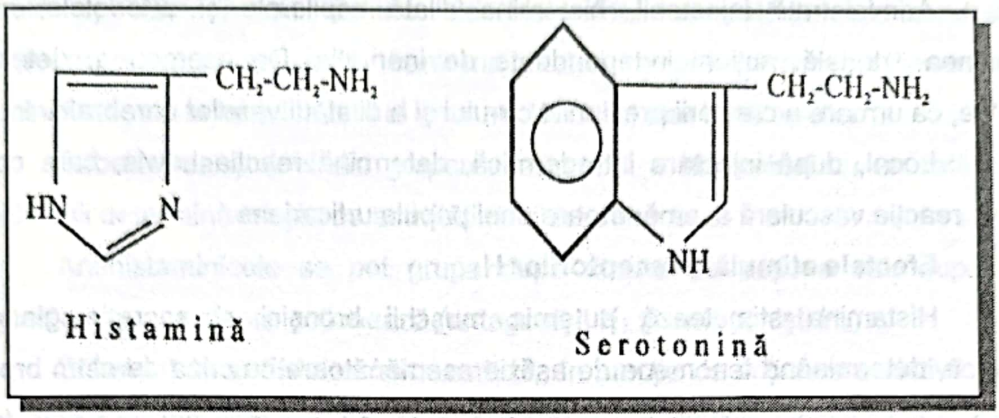


Figura 7.1 Structura chimică a histaminei şi serotoninei

Farmacocinetică

Histamina administrată parenteral produce efecte specifice (administrată per os, este inactivată în cea mai mare parte). Se metabolizează la nivelul ficatului, rinichiului şi intestinului, sub acţiunea histaminazei şi apoi este acetilată. Eliminarea se face, în cea mai mare parte, sub formă inactivă, prin urină.

Receptorii histaminergici

Există cel puţin trei tipuri de receptori histaminergici, numiţi H_1, H_2, H_3. Receptorii H_1 sunt implicaţi în manifestările alergice, receptorii H_2 joacă un rol semnificativ în realizarea secreţiei acide gastrice, în funcţionarea sistemului imunitar şi în mecanismul de feed-back al eliberării de histamină. Receptorii H_3 sunt implicaţi în modularea neurotransmisiei colinergice în arborele respirator, în funcţionarea SNC şi în controlul prin feed-back al sintezei şi eliberării de histamină.

Alţi receptori (non H_1, non H_2, non H_3) au fost identificaţi, fiind implicaţi în transmiterea mesajelor intercelulare cu ajutorul histaminei. Recent, s-a evidenţiat faptul că receptorii histaminergici îşi exercită acţiunile prin intermediul proteinelor de tip G, receptorul H_1 exprimându-se prin intermediul cuplului de mesageri IP_3/DG, iar receptorul H_2, prin intermediul cAMP. Pentru receptorul H_2, a fost pusă în evidenţă şi gena umană care îl programează.

Ca localizare, receptorii H_1 au fost identificaţi în musculatura netedă bronşică şi la nivelul vaselor, receptorii H_2 la nivelul mucoasei gastrice şi la nivelul arterelor, receptorii H_3 la nivelul bronşic şi în SNC.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacodinamie

Histamina exercită efecte deosebite, în funcție de specia animală asupra căreia acționează și de receptorul stimulat.

Administrată injectabil, histamina dilată capilarele și arteriolele, scade tensiunea arterială, acțiuni independente de inervație. De asemenea, determină cefalee, ca urmare a creșterii presiunii l.c.r-ului și a dilatării vaselor cerebrale.

Local, după injectare intradermică, determină reacția Lewis, care constă înntr-o reacție vasculară asemănătoare unei papule urticariene.

Efectele stimulării receptorilor H_1

Histamina stimulează puternic mușchii bronșici și secreția glandelor bronșice, determinând fenomene de asfixie asemănătoare cu criza de astm bronșic. Mușchii netezi digestivi sunt, de asemenea, stimulați. Secreția salivară este foarte puternic stimulată de histamină, sucul gastric produs este mai sărac în enzime și mai bogat în acid clorhidric. Dozele mari de histamină produc înroșirea accentuată a pielii, dispnee, cefalee, tulburări de vedere, vărsături, hipotensiune până la colaps.

Administrarea de adrenalină și de antihistaminice îndepărtează aceste efecte.

Efectele acțiunii histaminei asupra receptorilor H_2

- crește secreția gastrică acidă;
- crește permeabilitatea epiteliului respirator;
- se inhibă eliberarea de histamină din bazofile;
- se inhibă capacitatea chemotactică a bazofilelor, eozinofilelor, neutrofilelor;
- crește cAMP în eozinofile;
- induce apariția factorului supresor al limfocitelor;
- activarea celulelor T supresoare;
- reduce capacitatea citolitică, proliferarea limfocitelor;
- reduce producția de imunoglobuline și limfokine;
- inhibă secreția proteinelor complementului în monocite;
- se inhibă producerea de peroxizi și superoxizi și eliberarea lizozomală.

Utilizările histaminei sunt foarte reduse, ea folosindu-se ca test clinic pentru explorarea funcției secretorii gastrice (subcutanat 0,1 mg/kgc) și pentru măsurarea timpului de circulație. Un agonist H_1, ***betahistina*** (Extovyl®), care crește debitul sanguin al arterelor labirintice și bazilare, a fost propus pentru tratamentul vertijului Menière.

Scanned with OKEN Scanner

7.1.2. ANTIHISTAMINICELE

S-au întreprins numeroase studii pentru descoperirea de substanţe care să combată specific diverse acţiuni ale histaminei. Cercetările au condus la descoperirea unor compuşi, din care majoritatea posedă gruparea etilenamină a histaminei ataşată la lanţul lateral al unor nuclei ciclici sau heterociclici.

Substituirea aminei din gruparea etilamină a histaminei cu un radical N-dimetilalchil determină creşterea activităţii antihistaminice.

Antihistaminicele se pot grupa după durata de acţiune sau după tipul receptorilor asupra cărora acţionează (antagonişti H_1 şi antagonişti H_2).

Substanţele **antihistaminice anti H_1**, în funcţie de acţiunea sedativă, pot fi: a) cu acţiune sedativă (generaţia I, care penetrează la nivelul SCN) şi b) fără acţiune sedativă (generaţia a II-a, care penetrează slab sau deloc la nivelul SNC).

NUME GENERIC	NUME COMERCIAL	DURATA ACŢIUNII
ANTIHISTAMINICE ANTI H_1		
GENERAŢIA I (cu acţiune sedativă variabilă)		
Clorpiramina	Nilfan	4-6 h
Prometazina	Romergan	4-24 h
Difenhidramina	Benadryl	4-6 h
Clemastina	Tavegyl	8-12 h
Ciproheptadina	Peritol	6-8 h
Feniramina	Avil	4-24 h
Proclorperazină	Emetiral	6-8 h
GENERAŢIA a II-a (fără sedare)		
Terfenadina	Seldane	12-24 h
Astemizol	Hismanal	24 h
Loratadina	Claritin	24 h
Azelastina	Astelin	24 h
Cetirizina	Zyrtec	24 h
ANTIHISTAMINICE ANTI H_2		
Cimetidina	Tagamet	6 h
Ranitidina	Zantac	8-10 h
Famotidina	Pepcid	12 h
Nizatidina	Axid	8 h

Acţiuni farmacologice

Substanţele antihistaminice au proprietatea comună de a se opune total sau parţial efectelor produse de histamină. Unele dintre aceste substanţe mai posedă şi acţiuni proprii sau asemănătoare cu ale unor substanţe din alte grupe

Scanned with OKEN Scanner

farmacodinamice. Acţiunile antihistminice se produc prin mecanism competitiv pe receptorii histaminici. Blocarea receptorului aduce după sine suprimarea răspunsului celulei efectoare la histamină. Pe animalul întreg, aceste substanţe determină protecţia, în diferite grade, la doze mortale de histamină, iar la nivelul unor organe şi aparate, suprimarea efectelor histaminice. Fenomenul apare cel mai evident pe musculatura netedă bronşică şi digestivă. Bronhoconstricţia declanşată de administrarea histaminei în injecţii sau aerosoli este antagonizată sau prevenită prin antihistaminice.

Antihistaminicele nu influenţează spasmul dat de acetilcolină.

Efectele cardiovasculare ale histaminei sunt doar parţial antagonizate de către antihistaminicele anti H_1 enumerate mai sus. De asemenea, aceste substanţe nu pot împiedica creşterea secreţiei gastrice provocată prin administrarea de histamină.

Antihistaminicele anti H_2 care acţionează la nivelul receptorului H_2 (***cimetidina, ranitidina***) au, însă, această proprietate de combatere a secreţiei gastrice induse de histamină şi, de asemenea, în asociere cu antihistaminicele clasice, reduc total efectul histaminei asupra tensiunii arteriale.

Antihistaminicele H_1 scad permeabilitatea capilară, îndepărtând tripla reacţie de axon a lui Lewis. Reacţiile urticariene dispar, ca urmare a modificărilor de permeabilitate şi a blocării impulsurilor nervoase ale reflexului axonic, deoarece este cunoscut faptul că unele antihistaminice (mai ales derivaţii fenotiazinici) au şi efecte anestezice locale.

Antihistaminicele H_1 exercită un rol de protecţie faţă de şocul anafilactic, dar nu combat întotdeauna toate manifestările reacţiilor alergice. La nivelul sistemului nervos central, antihistaminicele pot produce atât efecte stimulante, cât şi deprimante. Stimularea se manifestă prin agitaţie, nervozitate şi insomnie. Doze mici de antihistaminice H_1 provoacă activarea EEG şi accese epileptiforme la pacienţi cu leziuni cerebrale în focar. De asemenea, în cazul intoxicaţiei accidentale cu antihistaminice, se pot produce convulsii. Derivaţii fenotiazinici (tip prometazină) determină, dimpotrivă, somnolenţă la jumătate din bolnavii care iau antihistaminice, fenomen însoţit de stări confuzionale, scăderea sensibilităţii şi a reflexelor cu diminuarea capacităţii de muncă şi mişcare. Unul dintre efectele utile ale deprimării centrale constă în îndepărtarea, prin antihistaminice, a răului de mişcare. Preparatele din generaţia II-a de antihistaminice anti H_1 sunt lipsite de efect sedativ.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetică

Antihistaminicele sunt bine absorbite după administrare orală. Acțiunea lor debutează după 10-30 de minute de la ingestie, iar durata acțiunii este variabilă în funcție de preparat, unele având o durată lungă, ca prometazina şi clorciclizina, care sunt active 10-14 ore. Antihistaminicele sunt metabolizate în ficat şi rinichi.

Indicații terapeutice

Utilitatea substanțelor **antihistaminice H_1** în terapeutică, unde sunt aplicate pe scară largă, este evidentă în:

- *reacții alergice cu caracter acut.* În cazul şocului anafilactic, antihistaminicele combat urticaria, spasmul bronşic, edemul laringian şi hipotensiunea, dar este indicată asocierea lor cu adrenalină, pentru combaterea rapidă a obstrucției respiratorii şi şocului. Alte indicații, în această categorie, sunt urticariile, edemul angioneurotic, boala serului, febra de fân şi rinitele alergice;
- *tratamentul răului de mişcare* beneficiază, în special, de aportul derivaților piperazinici **(ciclizină, meclizină),** precum şi a unor derivați fenotiazinici **(prometazină, proclorperazină);**
- *reacții alergice cu caracter subacut şi cronic.* Antihistaminicele sunt folosite în tratamentul urticariei cronice, în prurigo, neurodermite, dermatoze profesionale, dermatite de contact;
- *alte indicații* sunt tratamentul parkinsonismului (unde scad intensitatea tremurăturilor), în narcoză (scad vărsăturile postoperatorii), sindromul Menière şi în hibernația artificială.

Trebuie subliniat că folosirea antihistaminicelor H_1 în terapia diferitelor boli alergice se adresează simptomatologiei, şi nu cauzei lor. Din acest motiv, se impun măsuri de îndepărtare a alergenului şi tratamente asociate de desensibilizare, specifică sau nespecifică. În alegerea antihistaminicului celui mai indicat trebuie să se țină seama de activitatea produsului, de toleranța față de el, precum şi de scopul tratamentului. La conducătorii de vehicule se va evita administrarea de antihistaminice în timpul zilei şi se va recomanda să fie luate seara înainte de culcare.

Antihistaminele H_2 se utilizează în terapia ulcerului peptic şi în sindromul Zollinger - Ellison.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse

Pentru antihistaminice H_1 cel mai comun efect secundar pentru generația I este sedarea, care este neplăcută şi care se însoţeşte de o stare de toropeală. La aceasta, se mai pot adăuga oboseala şi fenomene atopice, ca: uscăciunea gurii, retenţie urinară, vedere tulbure, palpitaţii. Antihistaminicele pot determina, rareori, dermatite alergice şi agranulocitoză.

Preparatele anti H_2 sunt tratate la capitolul farmacologiei aparatului digestiv.

7.2. SEROTONINĂ ŞI ANTISEROTONINICELE

Serotonina este o substanţă naturală, care derivă din aminoacidul triptofan. În organism, se găseşte în celulele enterocromafine din tractul gastrointestinal, în plachete şi, într-o cantitate mai mică, în creier şi în alte ţesuturi. Serotonina este depozitată în granule, într-un complex cu ATP-ul.

Mecanism de acţiune

Serotonina acţionează prin intermediul a cel puţin şapte receptori, notaţi $5HT_1$ – $5HT_7$, care au numeroşi subreceptori. Principalele efecte sunt redate în tabelul de mai jos:

Tip / Subtipuri	Cuplare	Efecte
$5HT_1$ $5HT_{1A}$-$5HT_{1F}$	↘ cAMP	Contractă muşchii netezi arteriali, în special, cranieni.
$5HT_2$ $5HT_{2A}$-$5HT_{2C}$	↗ Fosfolipaza C	- contracţia muşchilor intestinali; - vasoconstricţie; - creşte permeabilitatea vasculară; - creşte agregarea plachetară; - efecte halucinogene.
$5HT_3$	Cu canalele ionice Na^+K^+	- greaţă şi vărsături (stimulare centrală); - durere (stimulare periferică).
$5HT_4$	↗ cAMP	Creşterea secreţiei şi peristaltismului la nivel digestiv.
$5HT_5$ $5HT_6$ $5HT_7$		Receptori clonaţi: se investighează eventualele efecte.

Scanned with OKEN Scanner

Agoniști serotonici și utilizările lor

Buspirona, agonist $5HT_{1A}$, utilizat ca anxiolitic.

Sumatriptan, - agonist $5HT_{1D}$, vasoconstrictor al teritoriului carotidian. Este utilizat ca antimigrenos.

Trazodon – agonist $5HT_{1B}$ și $5HT_2$ (după metabolizare). Este utilizat ca antidepresiv.

Cisaprid – agonist $5HT_4$ – scade presiunea esofagiană și grăbește evacuarea stomacului. Este utilizat în tratamentul refluxului esofagian, constipația și anorexia nervoasă.

Antagoniști serotoninici și utilizările lor

Ciproheptadina, antihistaminic H_1, care blochează și $5HT_1$ și $5HT_2$. Este utilizat pentru tratamentul diareei produse de carcinoamele intestinale, secretante de serotonină.

Ondasetron – antagonist $5HT_3$, eficient în terapia greșurilor și vărsăturilor postchimioterapie și postradioterapie.

Granisetron este identic cu ondansetron-ul.

Ketanserina – antagonist $5HT_2$ – este investigată clinic, ca antihipertensiv.

Clozapina – antagonist $5HT_{2A}$ - $5HT_{2C}$ – este utilizat ca antipsihotic.

Risperidona – antagonist $5HT_{2A}$ - $5HT_{2C}$ – este utilizat ca agent antischizofrenic atipic

Metisergid – antagonist $5HT_{2A,C}$ – este utilizat în profilaxia migrenei.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 8
FARMACOLOGIA ICOSANOIZILOR ŞI KININELOR

8.1. ICOSANOIZII

Sunt o clasă de substanţe foarte numeroase, derivaţi din acizi graşi nesaturaţi cu 20 atomi de carbon, dintre care cel mai important pare a fi acidul arahidonic. De la acesta derivă următoarele grupe de agenţi activi:

a) derivaţi produşi pe calea ciclooxigenazică ($COX_{1,2,3}$):

- Prostaglandine primare;
- Prostaciclina;
- Tromboxanul A2.

b) derivaţi produşi pe calea lipooxigenazică:

- Acizii graşi hidroperoxilaţi şi hidroxilaţi (HPETE, HETE);
- Leucotriene.

Scanned with OKEN Scanner

În cadrul mediatorilor lipidici se mai includ factorul de agregare plachetară (PAF-platelet activating factor), acizii fosfatidici şi lipofosfatidici.

Relativ recent s-au pus în evidenţă receptori membranari pentru diverşi icosanoizi şi se acumulează date privind structura şi rolul lor.

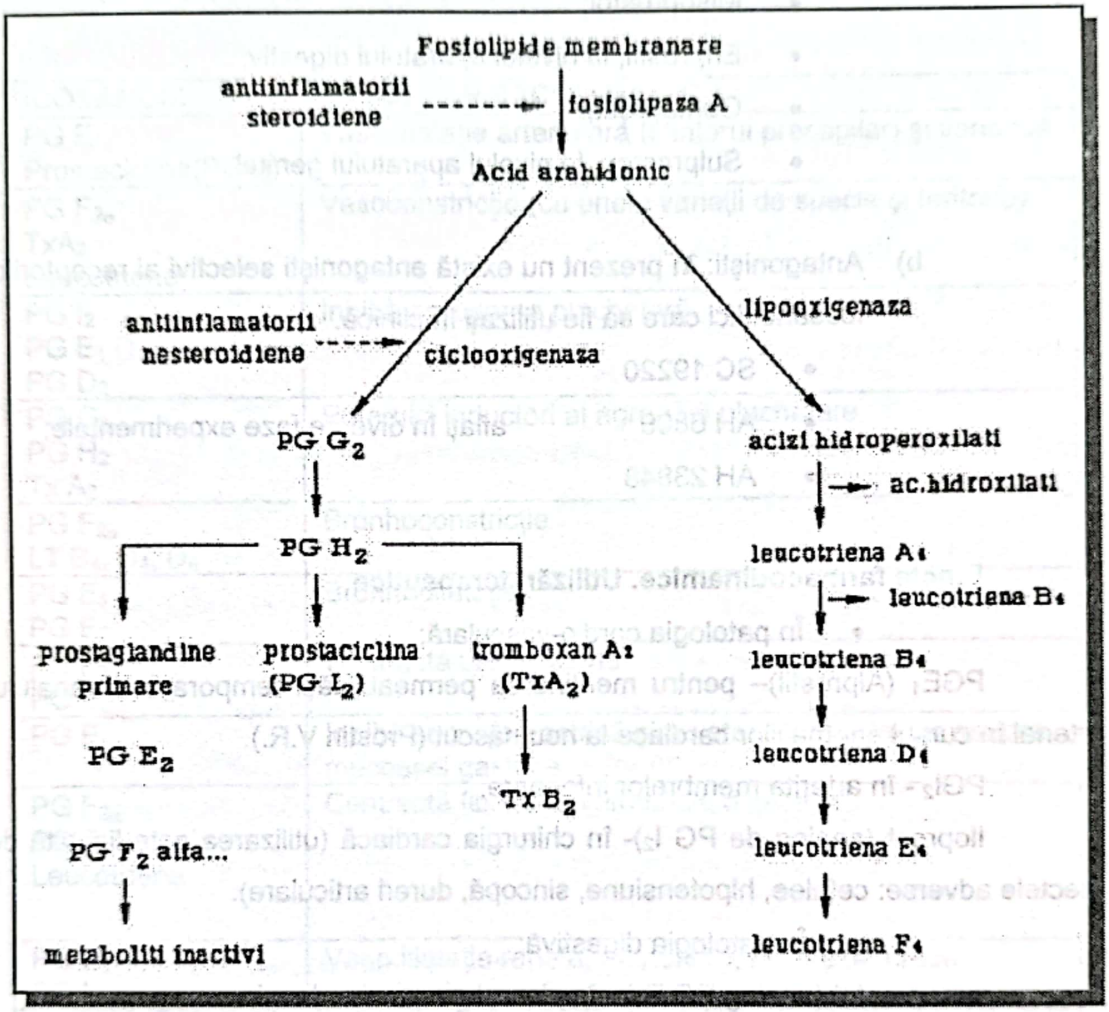


Figura 8.1. Schema generală a metabolismului acidului arahidonic

Agenţi farmacologici care interferează cu icosanoizii

a). Inhibitori ai sintezei:

- Inhibitori ai fosfolipazei A = antiinflamatoriile steroidiene;
- Inhibitori ai ciclooxigenazei = antiinflamatoriile nesteroidiene (AINS);
- Inhibitori ai tromboxansintetazei = acid acetisalicilic şi alţi compuşi antitrombotici;
- Inhibitori ai prostaciclinsintetazei = tranilcipromina;
- Inhibitori ai lipooxigenazei = acid nordihidroguaiateric.

Scanned with OKEN Scanner

b). Agenți care interferează cu receptorii icosanoidici

a) Agoniști

- Iloprost (la nivelul aparatului cardio-vascular);
- Misoprostol;
- Enprostil, la nivelul aparatului digestiv;
- Gemaprost;
- Sulproston, la nivelul aparatului genital.

b) Antagoniști: în prezent nu există antagoniști selectivi ai receptorilor icosanoidici care să fie utilizați în clinică.

- SC 19220
- AH 6809 aflați în diverse faze experimentale;
- AH 23848

Efecte farmacodinamice. Utilizări terapeutice

- În patologia cardio-vasculară;

PGE_1 (Alprostil)– pentru menținerea permeabilității temporare a canalului arterial în cursul anomaliilor cardiace la nou născut (Prostin V.R.).

PGI_2 - în arterita membrelor inferioare.

Iloprost (analog de PG I_2)- în chirurgia cardiacă (utilizarea este limitată de efectele adverse: cefalee, hipotensiune, sincopă, dureri articulare).

- În patologia digestivă:

Misoprostol (analog PG E_1) - în ulcerul gastro-duodenal;

Enprostil (analog de sinteză PG E_2) – efect secundar: diaree.

- În obstetrică:

PG $F_{2\alpha}$, PG E - întreruperea voluntară a sarcinii în al doilea trimestru de sarcină. De regulă, se combină misoprostol cu mifepristone (RU 486) pentru întreruperea sarcinii în primul trimestru.

Gemoprost (analog de sinteză PG E_1);

Dinoprostone (analog de sinteză PG E_2);

Sulproston (analog de sinteză PG E_2).

Scanned with OKEN Scanner

Icosanoizii sunt o clasă de substanţe foarte intens studiate în ultimile trei decenii. Din păcate, realizările terapeutice de până acum sunt destul de modeste, existând, însă, speranţe de dezvoltare a acestei clase de compuşi în următorii ani.

Tabel nr. 8.1. Efectele farmacodinamice ale icosanoizilor

ICOSANOID	EFECT FARMACODINAMIC
PG E Prostaciclina(PG I_2)	Vasodilataţie arteriolară (sfinterul precapilar) şi venoasă
PG $F_{2\alpha}$ TxA_2 Leucotriene	Vasoconstricţie (cu unele variaţii de specie şi teritoriu)
PG I_2 PG E_1 PG D_2	Inhibă agregarea plachetară
PG G_2 PG H_2 Tx A_2	Puternici inductori ai agregării plachetare
PG $F_{2\alpha}$ LT B_4, C_4, D_4	Bronhoconstricţie
PG E_1 PG E_2	Bronhodilataţie
PG $F_{2\alpha}$ PG E_2	Contractă uterul gravid
PG E	Inhibă secreţia gastrică şi au efect citoprotector asupra mucoasei gastrice
PG $F_{2\alpha}$ PG E Leucotriene	Contractă fibrele longitudinale digestive
PG E_2 PG I_2	Vasodilataţie renală, natriureză, kaliureză, cresc secreţia de renină
PG E PG F	Sedare (în grade variabile) şi reducerea activităţii locomotorii
PG E_1 PG $F_{2\alpha}$	Induc hipertermia
PG E_2	Creşte nivelul circulant de ACTH, STH, PL, FSH, LH, insulină
PG $F_{2\alpha}$	Efect luteolitic şi abortiv
PG E_2	Favorizeazază eritemul
PG I_2	Cresc permeabilitatea vasculară
Leucotriene	Potenţează activitatea algogenă a altor mediatori ai inflamaţiei

Scanned with OKEN Scanner

8.2. KININELE

Kininele sunt reprezentate de un grup de peptide cu efect vasodilatator puternic; sunt formate prin acţiunea enzimelor cunoscute sub denumirea de kalikreine (sau kininaze) asupra substanţelor numite kininogene.

Kalikreinele sunt prezente în plasmă şi unele ţesuturi (rinichi, pancreas, intestin, glandele salivare, glandele sudoripare). Toate sunt proteaze ce au locusuri active şi proprietăţi catalitice foarte asemănătoare altor enzime cum sunt tripsina, chimotripsina, elastaza, trombina, plasmina ş.a.

Toate sunt glicoproteine. Kalikreinele tisulare au o greutate moleculară cuprinsă între 25.000-40.000 D, iar cele plasmatice aproximativ 100.000 D.

Kalikreina plasmatică circulă în sânge ca precursor – prekalikreină, ce este produsă în ficat; poate fi activată de tripsină, de fatorul Hageman.

S-a demonstrat posibilitatea conversiei proreninei în renină activă prin intermediul kalikreinelor.

Kininogenele, precursoare ale kininelor, sunt prezente în plasmă, limfă, lichidul interstiţial. În plasmă sunt prezente cel puţin două kininogene:

- forma cu greutate moleculară mică (LMW kininogen);
- forma cu greutate moleculară mare (HMW kininogen);

Ambele sunt glicoproteine acidice formate dintr-un singur lanţ polipeptidic.

LMW kininogenul trece peretele capilar şi serveşte ca substrat kalikreinelor tisulare.

HMW kininogenul este substrat pentru kalikreina plasmatică.

Acţiunea kininelor

a) Efecte cardiovasculare. Kininele determină:

- Vasodilataţie la nivelul inimii, rinichilor, intestinului, ficatului, musculaturii scheletice (din acest punct de vedere, sunt de 10 ori mai puternice decât histamina); efectul se datorează inhibării directe a musculaturii netede arteriolare sau poate fi mediat de eliberarea prostaglandinelor vasodilatatoare (PGE_2, PGI_2);

Scanned with OKEN Scanner

- Efectul predominant asupra venelor este constricția (prin stimularea directă a fibrelor musculare netede din vene sau prin eliberarea de $PGF_{2\alpha}$);
- Produc eritem.

b) Efecte asupra glandelor endo- şi exocrine:
- Datorită efectului asupra musculaturii netede şi modulării fluxului sangvin, kininele controlează tonusul canalelor salivare şi pancreatice;
- Joacă rol în activarea fiziologică a unor prohormoni (proinsulina, prorenina).

c) Rol în inflamație:
- Kalikreinele şi kininele pot produce simptomele de bază ale inflamației (în experimente pe animale);
- Producția de kinine este crescută în leziunile inflamatorii. Totuşi, gradul implicării kininelor în procesele inflamatorii nu este bine precizat.

d) Efecte asupra nervilor senzitivi:
- Kininele sunt activatoare puternice ale terminațiilor senzitive care mediază transmisia durerii (la nivelul pielii şi viscerelor).

e) Acțiuni asupra musculaturii netede:
- Contractă musculatura uterină şi muşchii tractului gastro-intestinal;
- Contractă musculatura bronşică dar nu par să aibă rol major în astmul bronşic.

f) Acțiuni metabolice:
- Reglează captarea glucozei în musculatura striată, în condiții de anoxie.

g) Acțiuni asupra aparatului genital:
- Kininele par să influențeze maturarea şi motilitatea spermatozoizilor.

Receptorii pentru kinine. Mecanisme de acțiune.

Există cel puțin două tipuri de receptori pentru kinine:
- Receptorii B_1: mai sensibili la acțiunea lizilbradikininei şi metionil-lizilbradikininei şi mai puțin sensibili la acțiunea bradikininei;

- Receptorii B_2: foarte sensibili la acţiunea bradikininei (cu excepţia receptorilor B_2 care mediază contracţia venelor şi care par a fi mai sensibili la lizilbradikinină).

Mecanismul de acţiune nu este bine cunoscut: unele dintre acţiuni sunt mediate prin generarea de prostaglandine, altele implică modificări ale concentraţiilor intracelulare ale calciului sau nucleotidelor ciclice.

Metabolizarea kininelor

Kininele sunt rapid metabolizate ($T_{1/2}$ mai mic de 15 secunde) de către kininaza I (sintetizată în ficat) şi kininaza II (prezentă în plasmă şi celulele endoteliale vasculare).

Ca şi angiotensina I, bradikinina este aproape complet hidrolizată la o singură trecere prin patul vascular pulmonar.

Medicamente care influenţează sistemul kalikreină-kinină

Aceste medicamente nu au utilizare clinică largă.

Sinteza kininelor poate fi inhibată cu ajutorul inhibitorilor de kalikreină - **aprotinina**, utilizată ca anticoagulant în chirurgia cardiacă.

Au fost imaginaţi antagonişti competitivi ai receptorilor B_1 şi B_2: de exemplu, *Leu^8–des–Arg^9 bradikinina*, antagonist al receptorului B_1 şi *$Thi^{5,8}$, D-Phe^7 bradikinina*, antagonist al receptorului B_2 şi parţial al receptorului B_1.

Acţiunile kininelor, mediate de generarea prostaglandinelor, pot fi blocate nespecific prin utilizarea inhibitorilor sintezei de prostaglandine.

Acţiunile kininelor pot fi amplificate cu ajutorul substanţelor care blochează degradarea acestor peptide (*teprotid, captopril,* substanţe care inhibă kininaza II).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 9
FARMACOLOGIA SENZAȚIEI DUREROASE

9.1. NOȚIUNI DE ALGEZIOLOGIE

Algeziologia este o disciplină medicală ce se ocupă cu studiul **durerii** şi al posibilităților de prevenire şi combatere a acesteia.

Durerea este o experiență senzorială şi emoțională dezagreabilă, dată de o leziune tisulară veritabilă sau potențială sau de o descriere cu termeni ce se referă la o asemenea leziune (definiția Asociației Internaționale pentru Studiul Durerii).

Stimulii dureroşi sunt înregistrați de receptori fiziologici – terminații nervoase libere de tip Aδ sau C, care sunt dendrite ale neuronului bipolar al cărui corp se află în ganglionul spinal şi al cărui axon pătrunde în corpul posterior medular. Fibrele Aδ (mielinizate) conduc senzația de durere generată de stimuli mecanici sau termici, pe când fibrele C (nemielinizate) reacționează la stimulii chimici formați ca urmare a leziunilor tisulare din ischemie sau inflamație (H^+, K^+, histamină, bradikinină, prostaglandine, ş.a.).

Scanned with OKEN Scanner

Durerile organelor cavitare pot fi generate de spasm, distensie sau torsiune şi sunt întreţinute de hipoxie.

În măduvă (cornul dorsal) are loc sinapsa cu cel de-al doilea neuron, ale cărui prelungiri vor forma tractul spinotalamic ventral. La acest nivel au loc procese complexe de modulare a senzaţiei dureroase ce implică numeroşi receptori şi neurotransmiţători.

Cel de al treilea neuron al căii de transmitere a durerii se află în talamus iar axonii acestuia se proiectează în diferite zone ale emisferelor cerebrale.

În drumul lor ascendent, fibrele care conduc durerea dau diverse colaterale spre alte formaţiuni subcorticale ceea ce explică şi reacţiile vegetative de însoţire ale fenomenului algezic. De asemenea, au fost puse în evidenţă şi căi descendente (adrenergice, serotoninegice) ale căror roluri sunt de a modula în sens inhibitor transmiterea durerii (sistemul antinociceptiv descendent). Acest sistem acţionează prin intermediul unor oligopeptide denumite enkefaline, care inhibă transmiterea informaţiei algezice de la primul la al doilea neuron.

Rezumând, se poate afirma că senzaţia dureroasă poate fi influenţată în următoarele feluri:

- întrerupând cauza durerii,
- diminuând sensibilitatea nociceptorilor (antipiretice, analgezice, anestezice locale),
- întrerupând conducerea prin nervii senzitivi (anestezice locale),
- suprimând transmiterea influxului dureros la nivel spinal (opioidele),
- inhibând percepţia durerii (anestezice generale, opioide),
- modulând atitudinea faţă de durere (antidepresive).

O parte dintre aceste substanţe vor fi prezentate în capitolele următoare. Menţionăm că nu există până în prezent nici o dovadă că ar exista un centru al durerii, după cum nu există nici un analgezic care să calmeze toate tipurile de durere. De aceea, de multe ori practicienii folosesc cu succes asocieri de analgezice în scopul obţinerii unei analgezii adecvate tipului de durere tratat. Cercetările în domeniul algeziologiei sunt în efervescenţă şi se aşteaptă în deceniile următoare progrese semnificative în terapia durerii.

Scanned with OKEN Scanner

9.2. ANESTEZICE GENERALE (A.G.)

Definiţie. Sunt substanţe care produc deprimarea descendentă şi reversibilă a SNC, în ordinea: scoarţă cerebrală, centri subcorticali, măduva spinării, bulb.

Anestezicele generale se însoţesc de suprimarea temporară a sensibilităţii, conştienţei şi a motilităţii voluntare şi reflexe.

Anestezicele generale (sau narcotice) acţionează asupra tuturor celulelor în mod gradat, proporţional cu doza utilizată, efectul lor fiind reversibil la dozele terapeutice.

Clasificare – două mari clase: **1. inhalatorii**
2. neinhalatorii

1. Inhalatorii : gaze - *protoxid de azot*

lichide volatile - *halotan*
- *enfluran*
- *isofluran*
- *desfluran*

2. Neinhalatorii:

- **anestezice intravenoase** *barbiturice*, cu acţiune ultrascurtă: tiopental, tiamilal, metohexital.
  nebarbiturice: etomidat, propofol, ketamină, midazolam.
- **neuroleptanalgezie** - *droperidol + fentanyl sau alfentanil, sau sufentanil*
- **anestezice intrarectale** – *tribrometanol*

Farmacocinetica anestezicelor generale

În administrare inhalatorie, pătrunderea narcoticului depinde de:

- ventilaţia pulmonară (ritm, amplitudine);
- presiunea parţială alveolară a anesteziculuí;

Scanned with OKEN Scanner

- difuziunea prin pereţii alveolari;
- gradul de irigaţie al parenchimului pulmonar.

În plasmă, anestezicul se dizolvă, fiecărui narcotic fiindu-i propriu un anumit coeficient de solubilitate. Este important ca la începutul anesteziei să se realizeze o concentraţie plasmatică înaltă, deoarece astfel se produce mai rapid faza de anestezie chirurgicală.

Lipidele fixează o cantitate mai mare de anestezic (se explică afinitatea mare pentru ţesutul nervos, ***cu excepţia bulbului***).

Echilibrul între tensiunile parţiale ale anesteziculuiîn cele trei compartimente (aer alveolar - sânge - ţesuturi) se realizează repede. *Încetarea efectelor anesteziceloor se realizează prin redistribuirea acestora în ţesutul adipos.* Eficacitatea anestezică se apreciază printr-un termen relativ – concentraţia minimă alveolară (CMA) – ce reprezintă concentraţia minimă alveolară la echilibru, care se traduce prin lipsa de mobilitate la incizia chirurgicală, la 50% dintre pacienţi. Cu cât valoarea CMA este mai mare, cu atât mai eficace este anestezicul.

Cea mai mare parte a anesteziceloor gazoase se elimină fără metabolizare; totuşi unele se metabolizează parţial prin glucurono-conjugare.

Unii metaboliţi (de exemplu, ai halotanului) sunt toxici pentru celula hepatică (imediat sau tardiv).

Mecanisme de acţiune

Deşi se încearcă de mai bine de un secol descifrarea mecanismului de producere a anesteziei inhalatorii, acesta nu este încă pe deplin elucidat. Deoarece structuri chimice extrem de diferite, printre care şi gaze „inerte", precum xenonul, dau anestezie, s-a exclus existenţa unor receptori specifici. Se ia în considerare solubilitatea în lipide, interferenţa cu lipidele şi proteinele membranare, blocarea unor canale ionice sau potenţarea unor neurotransmiţători inhibitori.

Fazele narcozei

Se descriu trei faze, subîmpărţite în stadii sau planuri:

1. Faza de prenarcoză cuprinde:

- stadiul de analgezie = senzaţia de căldură şi înăbuşire; pacientul este dezorientat, are halucinaţii, respiraţie neregulată, tensiune arterială crescută,

Scanned with OKEN Scanner

tahicardie, reflexe prezente, pupile normale. ***În acest stadiu se instalează treptat analgezia.***

- stadiul de excitaţie = pierderea conştienţei, mişcări involuntare, respiraţie neregulată, reflexe vii, midriază, hipersalivaţie, vărsături, HTA, tahicardie. Stadiul este periculos şi se scurtează prin medicaţie preanestezică adecvată.

2. *Faza de narcoză.*

Dispar reflexele medulare, se relaxează musculatura striată, respiraţia devine regulată, TA şi pulsul se normalizează; miază. Reflexul corneean dispare ultimul (indicator al gradului anesteziei).

Aceasta are patru planuri:

1 anestezie superficială (utilă în intervenţii minore);

2-3 al doilea şi al treilea, în care relaxarea musculaturii este suficient de bună pentru a permite o operaţie de mai mare amploare;

4 planul toxic: midriază şi colaps, urmate de oprirea respiraţiei şi circulaţiei. La o anestezie corectă, acest plan nu se atinge.

3. Faza de revenire, cu parcurgerea în sens invers a planurilor şi stadiilor anterioare.

9.2.1. ANESTEZICE INHALATORII

9.2.1.1. Narcotice gazoase

Protoxidul de azot. Utilizat de Wells (1844), este relativ curent folosit şi astăzi. Este un gaz solubil în apă şi lipoizi. Dă anestezie în 1-2 minute, cu o durată de 1 minut. Revenirea este fără complicaţii, cu vise plăcute.

Supradozarea poate duce la moarte în 3-4 minute (asfixie).

Se utilizează în amestec cu 20% oxigen.

Postoperator s-au observat creşteri ale TA şi sângerare în plagă.

Indicaţii : analgeziile obstetricale, în stomatologie sau în asociaţie cu alte narcotice în intervenţiile neurochirurgicale.

Scanned with OKEN Scanner

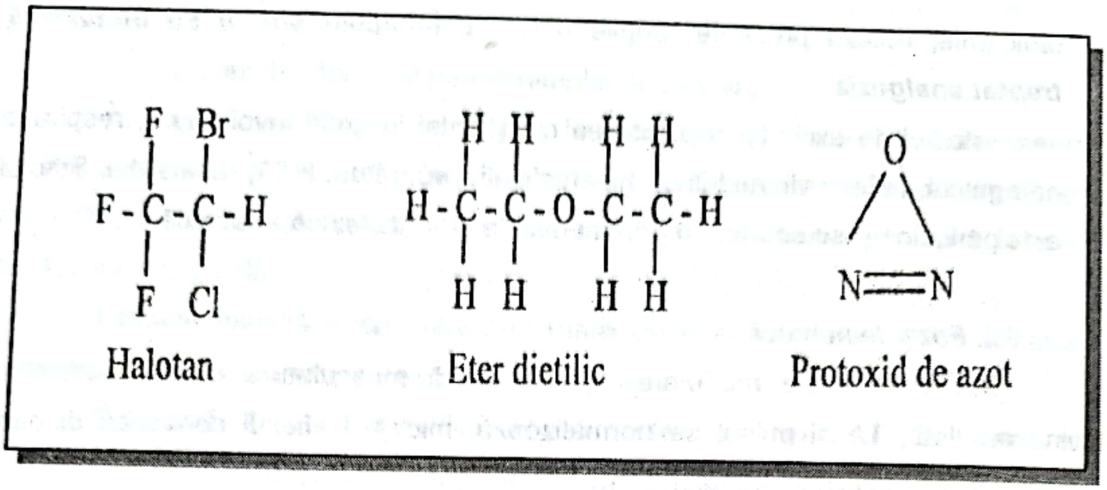


Figura 9.1 Structura chimică a unor anestezice generale inhalatorii

9.2.1.2. Narcotice lichide volatile

Eterul etilic – introdus de Morton (1846) nu mai este folosit decât cu scop experimental. Latitudinea terapeutică este 4-6%. Este un lichid inflamabil, iritant bronşic. Dă greţuri şi vărsături în 57% din cazuri şi eşuează la etilici.

Determină anestezie cu perioadă de excitaţie netă şi inducţie de aprox. 20 minute (fără medicaţie preanestezică de scurtare).

Dă o bună relaxare musculară şi stimulează respiraţia. În contact cu aerul, formează peroxid de dioxietil, toxic.

Din cauza numeroaselor R.A. postoperatorii (cefalee, vărsături), nu mai este utilizat.

Halotanul – cunoscut sub denumirile de *Fluotan* sau *Narcotan,* este o substanţă bogat halogenată, care determină o anestezie caracterizată printr-o inducţie rapidă (concentraţia terapeutică 1,5 – 2%), relaxare musculară moderată, revenire rapidă cu greţuri şi vărsături.

Este deprimant al centrilor respiratori (pacientul necesită respiraţie asistată) şi deprimant al activităţii cardiovasculare..

Anestezia apare în 8 – 12 minute, se însoţeşte de scăderea T.A. şi tulburări de ritm cardiac.

Indicaţii – intervenţii scurte în - obstetrică
- neurochirurgie.

Scanned with OKEN Scanner

S-au semnalat, după anestezia cu *Halotan,* hepatite, fără a se putea preciza exact dacă sunt produse prin mecanism toxic sau alergic (frecvența accidentului este de 1 / 10.000 anestezii).

Fluroxenul este un lichid inflamabil; dă o inducție rapidă și plăcută, cu revenire rapidă. Indicat pentru intervențiile chirurgicale de scurtă durată.

Desfluranul este mai puțin lipofil. Din acest motiv, inducția și eliminarea sunt mai rapide, ceea ce permite o mai ușoară manipulare.

9.2.2. ANESTEZICE NEINHALATORII

9.2.2.1. Narcotice intravenoase

a) Barbituricele. Se folosesc sub formă de săruri sodice, în administrare venoasă (tiopental, tiamilal, metohexital).

Determină anestezie cu următoarele **caracteristici:**

- anestezie rapidă, cu inducție scurtă (***fără perioadă de excitație***): 5-10 minute;
- revenire rapidă (fie cu somn, fie cu excitație);
- echilibrul anesteziculuí sânge–creier se realizează rapid, cu redistribuire rapidă din creier spre lipidele tisulare, de unde necesitatea unei perfuzii de mai lungă durată în intervențiile chirurgicale laborioase;
- reflexele sunt incomplet abolite, respirația este superficială, scade T.A. Nu au acțiune analgezică sau miorelaxantă.

Contraindicații

- intervențiile din regiunea feței și gâtului (datorită hiperreflectivității sinusului carotidian);
- hepatita;
- obezitate exagerată.

Preparate

1. *Hexobarbitalul (Evipan sodic)* = produce anestezie care durează 15-30 minute.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Tiopental (Pentotal)* = anestezie cu durata de aproximativ 30 minute.
3. *Metohexital (Brevital) şi Inactin (Brevinarcon)* = anestezice intravenoase cu durată foarte scurtă de acţiune.

b) Derivaţi steroidici

Hemisuccinatul de hidroxidionă *(Viadril) = steroid fără acţiune* hormonală, dar cu calităţi anestezice (în concentraţie de 1%). Determină o inducţie lentă de 15-20 minute, cu revenire lentă, agreabilă. Are latitudine terapeutică destul de mare, fiind folosit ca anestezic de bază. ***Este contraindicat sub 6 ani.***

c) Propanididul *(Epontol)* = acţiune ultrascurtă; determină somn anestezic în 10-30 secunde şi cu durata de 3-4 minute. Trezirea este rapidă, însoţită de senzaţia de beţie şi uneori de greţuri. Este recomandat în chirurgia ambulatorie.

d) Ketamina *(Ketalar)* = anestezic cu durată scurtă de acţiune (5-6 minute); determină anestezie superficială, fără relaxare musculară. Este indicat pentru anestezie în aortografii şi în timpul efectuării pansamentelor la bolnavii cu arsuri. Are proprietatea de a da amnezie completă (realizează disocierea spaţiu-timp). ***Se poate administra şi pe cale intramusculară la copii.***

Se crede că acţionează prin intermediul receptorilor NMDA. Dă o anestezie în care pacientul se simte rupt de mediul înconjurător (anestezie disociativă). Anesteziculeste foarte util la copii şi la astmatici (este bronhodilator), dar este contraindicat în neurochirurgie (creşte presiunea intracraniană). Se recomandă utilizarea unor derivaţi de ketamină mai puţin toxici pentru prevenirea durerilor postoperatorii (preemptive analgesia – analgezie preventivă), fiind analgezic la doze subanestezice.

e) Propofolul este folosit i.v., pentru inducerea sau menţinerea anesteziei. Nu dă analgezie.

Reacţii adverse: durere la locul injectării şi hipotensiune.

Scanned with OKEN Scanner

Avantajele anesteziei intravenose

- anestezia se instalează rapid;
- tehnica de administrare este simplă (cu un dispozitiv de perfuzie);
- nu irită căile respiratorii;
- utilă în intervenţii scurte (obstetrică, stomatologie);
- utilă în inducţia anesteziei cu gaze sau lichide volatile

Dezavantajele anesteziei intravenoase

- substanţa nu mai poate fi controlată după injectare;
- nu se poate preciza exact limita dintre doza anestezică şi cea toxică;
- analgezia este redusă, relaxarea musculară insuficientă;
- ***pătrunde prin placentă, dă cianoză la făt (aceasta are, la naştere, aparenţă de făt mort).***

9.2.3. MEDICAŢIE ASOCIATĂ. METODE DE ANESTEZIE

Preanestezia urmăreşte:

- scăderea excitabilităţii;
- reducerea dozei de anestezic;
- scurtarea perioadei de inducţie.

Aceste obiective sunt atinse prin administrarea cu 24 ore înainte a unui hipnotic (de obicei, benzodiazepine sau un barbituric), şi imediat preoperator a unei substanţe antisecretorii (atropină sau scopolamină).

Anestezia potenţată constă în administrarea unui amestec de substanţe cu rol de inhibare a diverselor funcţii, în scopul micşorării cantităţii de anestezic general. Se utilizează aşa numitul *„cocktail litic"*, mixtură de neuroleptice, analgezice, antihistaminice şi curarizante.

Neuroleptanalgezia este o metodă modernă de anestezie ce se caracterizează prin:

- înlăturarea durerii printr-un analgezic puternic (*fentanyl, remifentanil, sufentanil)*
- asocierea unui neuroleptic *(droperidol, benzperidol).*

Conştienţa pacientului este păstrată, dar acesta este indiferent la stimulii din mediu. Prin acest mod de anestezie se poate efectua orice tip de intervenţie chirurgicală cu diminuarea sensibilă a riscului operator.

Scanned with OKEN Scanner

Sinaptanalgezia se realizează pe cale intravenoasă şi constă din asocierea unei substanţe sinaptolitice *(d-tiamina)* cu un analgezic *(fentanyl).* Tiamina acţionează înlocuind acetilcolina şi blocând transmisia sinaptică.

Efectele secundare ale acestui tip de anestezie:

- hipotensiune
- tulburări de micţiune
- tulburări de acomodare
- deprimare respiratorie

Hipotensiunea controlată are avantajul că reduce sângerarea în plagă. Se realizează prin asocierea unui hipotensiv ganglioplegic *(hexametoniu),* cu un anestezic, cum ar fi *protoxidul de azot* (în intubaţie). Este utilă în intervenţiile neurochirurgicale şi în hemoragiile difuze.

Hibernaţia artificială este utilizată rar; constă în administrarea unui amestec litic (neuroplegic + analgezic + antihistaminic), la care se asociază scăderea temperaturii corpului prin refrigeraţie externă. Este utilă în intervenţiile de lungă durată, la care oxigenarea creierului ridică probleme.

Scanned with OKEN Scanner

9.3. ANESTEZICELE LOCALE

9.3.1. INTRODUCERE

Sunt substanțe ce acționează la nivelul căilor sau al terminațiilor nervoase și care întrerup reversibil conducerea impulsurilor spre și dinspre sistemul nervos central.

Ordinea afectării sensibilității diferă de la anestezic la anestezic și funcție de tipul de anestezie.

În funcție de locul administrării anestezicelor locale, sunt descrise mai multe tipuri de anestezii:

- **Anestezie topică** (de suprafață) este mai evidentă la nivelul mucoaselor și se practică pentru endoscopii. Actualmente se practică și la nivelul tegumentelor cu ajutorul unor "patch-uri" ce trebuiesc aplicate cu cel puțin 30 minute anterior unei tehnici dureroase. Se aplică mai ales la copii pentru înțeparea unei vene.
- **Anestezie prin infiltrație** – este un procedeu prin care anestezicul este introdus subcutanat pentru blocarea transmiterii senzației dureroase din zona în care urmează să se petreacă o manevră dureroasă.
- **Anestezia de conducere** (anestezia tronculară) afectează transmiterea influxului nervos prin trunchiurile nervilor rahidieni sau a plexurilor nervoase. Ea cuprinde și:
  - *anestezia rahidiană* (subarahnoidiană) ce constă în introducerea anesteziculuí în lichidul cefalorahidian din spațiul subarahnoidian, cu blocarea transmiterii influxului nervos la sistemul senzitiv, motor și vegetativ.
  - *anestezia peridurală* (epidurală – termen anglo-saxon) în care se introduce anestezicul în spațiul dintre duramater și arahnoidă. Va afecta în general transmisia nervoasă oarecum asemănător cu anestezia anterioară, dar având unele avantaje de întindere și de durată (cu un cateter se poate prelungi atât timp cât avem nevoie).
  - *anestezia caudală* ce constă în introducerea anesteziculuí în spațiul peridural dar la nivel caudal. Se practică în general în anestezia pediatrică.

Un ***bun anestezic local*** trebuie să fie inofensiv pentru țesuturi, să nu aibă toxicitate locală sau generală, să determine o anestezie de calitate și durabilă, să nu determine leziuni ale terminațiilor nervoase, să fie hidrosolubil, să permită asocierea

Scanned with OKEN Scanner

cu adrenalina (pentru a reduce absorbția), să se poată asocia cu antibioticele şi să nu determine fenomene alergice.

9.3.2. CLASIFICARE

Anestezicele, în funcție de origine, se pot clasifica în: **naturale** precum cocaina şi în anestezice **sintetice**. În afară de substanţele care vor fi enumerate în cadrul celor două grupe, se mai cunosc antihistaminice, simpatolitice, tranchilizante, ce posedă şi proprietăți anestezice locale, deşi unele au mai întâi o acțiune iritativă locală, tisulară.

În funcție de anumite grupări caracteristice, anestezicele de sinteză pot fi clasificate astfel:

a). Anestezice cu grupare ester:

- Procaina
- Tetracaina
- 2-Clorprocaina

b). Anestezice cu grupare amidă:

- Xilina
- Mepivacaina
- Prilocaina
- Bupivacaina

9.3.3. RELAȚIA STRUCTURĂ-ACȚIUNE

Toate anestezicele locale posedă în molecula lor (indiferent de mărimea formulei) un pol hidrofil şi un pol lipofil (cu structură aromatică). Între aceşti poli, se găseşte de obicei un lanț intermediar alifatic (cu structură de amidă sau ester). Structura lanțului intermediar determină o parte dintre proprietățile farmacologice ale acestor agenți. De exemplu, anestezicele locale cu structură esterică sunt rapid hidrolizate de către esterazele plasmatice.

Anestezicele se găsesc sub formă de clorhidrați. Pătrunse în organism, aceste substanțe disociază (după pătrunderea în teaca fibrei nervoase) în mediu uşor alcalin, după următoarea formulă:

$$R{=}NHCl \longrightarrow\longrightarrow\longrightarrow\longrightarrow\longrightarrow\longrightarrow\longrightarrow R = NH^{+} + Cl^{-}$$

Scanned with OKEN Scanner

Anestezicele locale previn generarea şi conducerea impulsului nervos.

Transmiterea informaţiei nervoase se realizează prin intermediul potenţialului de acţiune, de fapt o schimbare rapidă a potenţialului membranar. Depolarizarea membranară se datorează unui influx rapid de ioni de sodiu spre interiorul axonului, influx ce se realizează printr-un canal proteic specific. Acest canal este blocat în treimea interioară de către anestezicul local pătruns în citoplasmă şi ionizat.

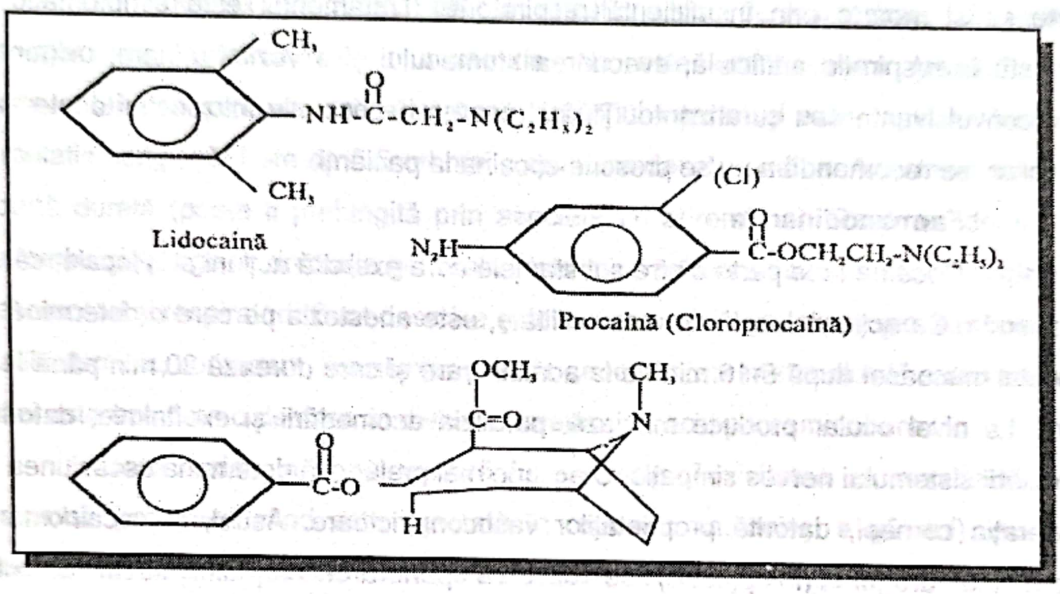


Figura 9.2 Structura chimică a lidocainei, procainei şi cocainei

9.3.4. COCAINA

Este cel mai vechi anestezic local (utilizat pentru prima dată în 1884). Se extrage din frunzele de *Erythroxilon coca* şi este un ester al acidului benzolc.

Farmacocinetică

Preparatul se absoarbe bine la nivelul mucoaselor. Nu se administrează parenteral, pentru că produce necroză prin vasoconstricţie. La nivel hepatic, suferă un proces de detoxifiere într-un procent relativ redus. Eliminarea este renală, cu menţiunea că un procent din substanţă se poate reabsorbi la nivelul vezicii urinare, fapt care face necesară prezenţa unei sonde urinare la intoxicaţii cu acest drog.

Folosită un timp îndelungat, cocaina produce obişnuinţă şi manie. Toxicomanii cronici prezintă tulburări psihice, insomnie, halucinaţii, delir de persecuţie. Spre deosebire de morfinomani, cocainomanul este un toxicoman

Scanned with OKEN Scanner

sociabil, care caută sa-şi facă prozeliţi. Tulburările legate de dependenţă, se instalează mai repede ca la morfină, dar simptomele de abstinenţă sunt sensibil mai reduse. Datorită fenomenului de toleranţă, s-au observat cazuri de indivizi care luau doze de 10g pe zi de cocaină (normal, doza letală este de 1 - 1,2g).

Intoxicaţia acută

Se manifestă prin fenomene de greaţă, ameţeli, paliditate, crampe, convulsii, halucinaţii erotice, anxietate, midriază, hipertermie, tahipnee, oboseală intensă şi moarte prin insuficienţă respiratorie. Tratamentul este simptomatic şi constă în respiraţie artificială, evacuarea stomacului şi a vezicii urinare, oxigen şi anticonvulsivante sau curarizante. Ţinând seama de riscurile intoxicaţiei acute sau cronice, se recomandă a nu se prescrie cocaina la pacienţi.

Farmacodinamie

Cocaina face parte dintre substanţele care exercită acţiuni atât locale, cât şi generale. Ca acţiune locală de mare utilitate, este anestezia pe care o determină la nivelul mucoasei după 5-10 min de la administrare şi care durează 30 min până la o oră. La nivel ocular produce midriază, paralizia acomodării şi exoftalmie, datorită excitării sistemului nervos simpatic. O acţiune mai prelungită determină uscăciunea şi ulceraţia corneei, datorită proprietăţilor vasoconstrictoare. Astfel, la cocainomanii care iau drogul prin prizare, se observă perforarea septului nazal datorită vasoconstricţiei prelungite provocate local. În concentraţii anestezice, cocaina determină şi o acţiune toxică protoplasmatică generală, blocând motilitatea cililor epiteliali, a spermatozoizilor şi a leucocitelor.

Acţiunile generale care apar după administrarea per os sau pe alte căi a drogului constau în fenomene de excitaţie nervoasă centrală manifestate la diverse etaje. La nivelul scoarţei, în urma administrării drogului se observă euforie, logoree, insomnie şi înlăturarea senzaţiei de foame, sete şi oboseală. La nivel hipotalamic, sunt influenţaţi centrii care guvernează sistemul simpatic şi se observă în consecinţă creşterea tensiunii arteriale, tahicardie, midriază, creşterea temperaturii, hiperglicemie şi vasoconstricţie.

Utilizare

Întrebuinţarea cocainei este actualmente limitată, datorită faptului că anestezicele locale mai noi au o potenţă mai mare şi cu fenomene centrale mai slabe sau absente. Se utilizează totuşi, pentru anestezia mucoaselor oculare şi bucofaringiene, în soluţii cuprinse între 0,5% şi 10%. Se utilizează cu succes la anestezia topică a mucoasei nazale în situaţia intubaţiei traheale pe cale nazală.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţia este legată de patologia pacientului cu cardiopatie ischemică sau cu hipertensiune arterială.

Poate fi utilizată în stomatologie, sub forma amestecului Bonain, care cuprinde în cantităţi egale fenol, mentol şi cocaină.

9.3.5. ANESTEZICE SINTETICE

a) **Procaina** (Novocaina) este un anestezic local de profunzime, administrat pe mucoase, determină greu anestezie. Nu este iritant pentru ţesuturi. Are dezavantajul că produce vasodilataţie în teritoriul injectat şi este rapid preluat de circulaţia sangvină. Este de 5-6 ori mai puţin toxic decât Cocaina. Anestezia este de scurtă durată (poate fi prelungită prin asociere cu adrenalina). Dacă accidental se resoarbe şi ajunge în circulaţia generală, determină inhibarea centrilor termoreglatori, vasomotori şi respiratori. Sunt descrise şi fenomene de tip ganglioplegic, simpatolitic, antihistaminic, curarizant, antialergic şi trofic general. Este metabolizată sub acţiunea unei esteraze care o desface în dietilamino-etanol şi acid paraaminobenzoic.

Doza toxică la copil, variază între 0,2-2g. Toxicitatea se manifestă prin convulsii (mai ales când este injectată în regiunea capului şi a gâtului). Au fost semnalate şi alte manifestări: crampe musculare, cefalee şi alergie.

Doza pentru anestezie este între 30-40ml soluţie 1%. Pentru anestezia subarahnoidiană se utilizează soluţie 5-8%, injectându-se 100-160mg, iar în stomatologie se foloseşte o soluţie de 4%.

Este utilizată în geriatrie sub forma a diferite preparate: Gerovital, Aslavital.

b) **Xilina.**

Actualmente se folosesc mai mult anestezice din grupa amidelor, cel mai utilizat fiind xilina (lidocaina).

Durata de acţiune este scurtă, dar este de bună calitate şi se poate repeta administrarea substanţei. Se utilizează pentru toate tipurile de anestezie, iar prin combinare cu adrenalină, se obţine prelungirea duratei de acţiune.

Are calităţi bune antiaritmice asupra fibrei miocardice ventriculare şi de aceea se utilizează mult şi în cardiologie (antiaritmic clasa Ib).

Scanned with OKEN Scanner

c) **Bupivacaina** (Marcaina)

Este un alt anestezic ce se utilizează din ce în ce mai mult pentru anestezia de conducere, dar datorită efectelor ei toxice se recomandă atenţie la administrare. Este cardiotoxic.

d) **Ropivacaina** (Naropin)

Este substanţa ce încearcă actualmente să înlocuiască bupivacaina datorită toxicităţii mai reduse, fiind păstrate celelalte efecte anestezice.

Scanned with OKEN Scanner

9.4. ANALGEZICE OPIOIDE

Definiție. În acest grup sunt cuprinse medicamente care, administrate în doze terapeutice acționează depresiv asupra sistemului nervos central producând suprimarea sau diminuarea durerii concomitent cu o modificare a fenomenelor psihice care o însoțesc (indispoziție, tensiune psihică). Substanțele analgezice opioide favorizează apariția somnului, iar unele dintre ele dau fenomene de dependență și toleranță. Analgezicul de referință din acest grup este **morfina**.

Clasificare:

1. Alcaloizii naturali ai opiului

- Fenantrenici (analgezice) = morfina
  = codeina
  = tebaina
- Benzilizochinolinici (spasmolitice) = papaverina
  = narcotina
  = narceina
  = noscapina

2. Derivați semisintetici ai morfinei și codeinei

- Etilmorfina – dionină
- Hidromorfon – dilauden
- Diacetilmorfina - heroina
- Dihidrocodeina

3. Derivați sintetici cu proprietăți opioide

- Petidina (Mialgin)
- Metadona (Sintalgon)
- Meperidina (Demerol)
- Dextromoramid (Palfium)
- Propoxifen (Darvon)
- Pentazocina (Fortral)
- Tilidin (Valorom)
- Fentanyl
- Etonitazen·
- Levometadil (LAAM)
- Tramadol (opioid+neopioid)

Scanned with OKEN Scanner

4. Agoniști - antagoniști

- Nalorfina
- Levalorfanul

5. Antagoniști

- Naloxon
- Naltrexon
- Nalmefen

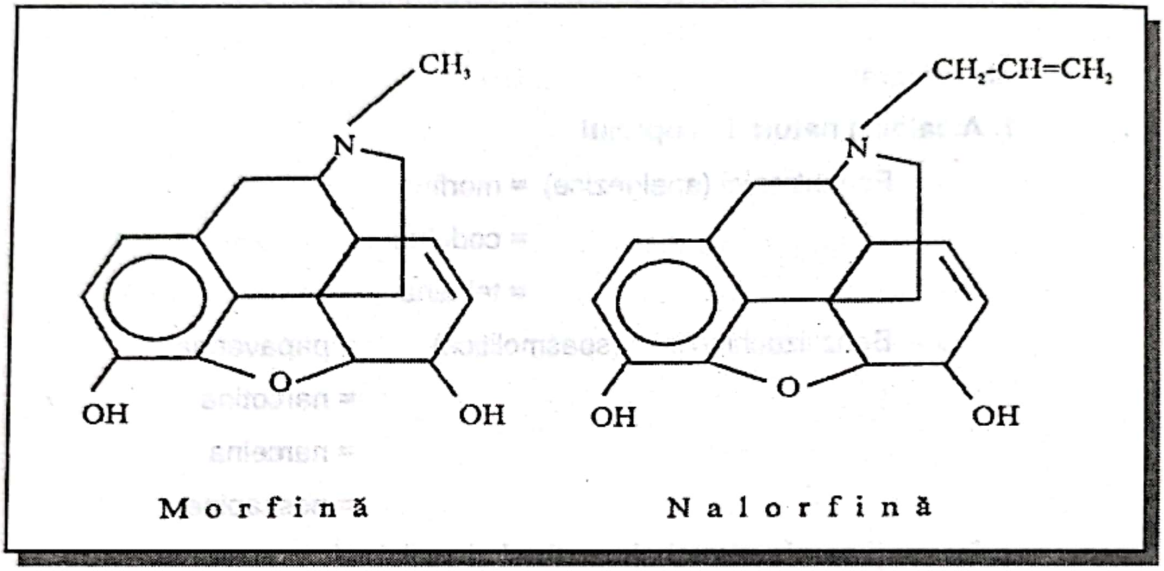


Figura 9.3 Structura chimică a morfinei şi nalorfinei

9.4.1. Alcaloizi naturali ai opiului

Opiul este produsul obținut prin uscarea sucului lăptos din fructele necoapte ale speciei de mac *Papaver somniferum*. În mod oficial (cu aprobarea O.N.U.) această plantă este cultivată în Turcia, India şi Federația Rusă, dar ea se cultivă în mod neoficial în cantități mari, pentru trafic ilicit în Asia de Sud-Est, în Iran şi în unele zone din Turcia.

Opiul conține cam 25% alcaloizi iar conținutul său în morfină este în jur de 9–14%. Cei 20 de alcaloizi izolați din opiu se împart în **două grupe:**

a) Derivați fenantrenici care posedă proprietăți analgezice narcotice şi antitusive;

Scanned with OKEN Scanner

b) Derivați benzilizochinolinici care au acțiune miorelaxantă pe musculatura netedă şi vasodilatatorie. Papaverina (izolată de Merck în 1848) este cea mai importantă substanță din acest grup. Opiul a fost folosit în terapeutică sub denumirea de Pantopon (Opicalm) având avantajul sumării acțiunii analgezice cu cea spasmolitică.

Morfina

Izolată de Sertümer în 1803 este din punct de vedere chimic o substanță ce posedă un nucleu fenantrenic parțial hidrogenat cu o punte oxid între C_4 şi C_5, un lanț cu azot (etenamină), un grup fenolic la carbonul 3 (strict necesar pentru activitatea analgezică şi narcotică) şi un grup alcoolic la C_6.

Codeina este o metilmorfină, iar tebaina este 3-6 dimetil morfină.

Farmacocinetica

Căile pe care se pot administra opiul şi derivații săi sunt : calea inhalatoarie (la fumătorii de opiu), calea orală şi calea parenterală. Recent se utilizează pentru unii derivați şi calea transcutanată.

Morfina se absoarbe bine atât prin mucoasa bronşică, cât şi prin cea intestinală. Difuziunea este bună în toate țesuturile, morfina trecând atât bariera hematoencefalică cât şi fetoplacentară. În acest din urmă caz poate determina intoxicație cronică la făt cu fenomene de farmacodependență încă de la naştere. Metabolismul morfinei este lent (cam 50% în 24 ore) şi se face prin demetilare şi glicuronoconjugare. Inactivarea lentă nu explică acțiunea de scurtă durată a morfinei care este în medie de 4 ore la o doză de 10 mg. **Important de subliniat ni se pare faptul că la copiii mici, datorită insuficienței mecanismului de glicuronoconjugare (care se definitivează abia după un an) trebuie contraindicată administrarea morfinei.**

Morfina are doi metaboliți importanți: morfină-6-glucuronid (analgezic) şi morfină-3-glucuronid (toxic nervos).

Eliminarea morfinei se face în funcție de calea de administrare prin materii fecale, transpirație, lacrimi, secreție lactată. Ea este eliminată şi la nivelul mucoasei gastrice fiind într-un procent important reabsorbită la nivelul intestinului.

Acțiune farmacodinamică

După administrarea unei doze terapeutice de morfină pe cale intramusculară, acțiunile sale farmacodinamice apar cam în 15-30 de minute şi

Scanned with OKEN Scanner

persistă 4-5 ore. În funcție de nivelul la care acționează, morfina produce următoarele efecte:

- **La nivelul sistemului nervos central.** Morfina stimulează la nivelul măduvei reflexele spinale în mod evident. La nivelul bulbului, acțiunile sunt atât stimulatorii (asupra centrului vomei – grețuri, vărsături în 10% din cazuri, asupra centrului vagal – bradicardie, asupra nucleului nervului oculomotor comun – mioză) cât şi inhibitorii (deprimă centrii respiratori şi ai tusei, mai ales la sugari şi copii mici; la doze mari dă respirație de tip Cheyne-Stokes). La nivel diencefalic morfina determină inhibarea centrului termoreglator (hipotermie), inhibarea ACTH. Cele mai importante efecte sunt însă la nivelul scoarței cerebrale şi a talamusului unde se manifestă acțiunea analgezică, anxiolitică, euforică şi hipnogenă. Administrarea morfinei se însoțeşte mai întâi de o scurtă fază de excitație, urmată apoi de dispariția durerii, scăderea capacității de percepție a lumii înconjurătoare, o stare de euforie la care se adaugă exaltarea imaginației şi dispariția voinței. După aceste fenomene urmează o stare de apatie şi oboseală cu scăderea performanțelor memoriei, diminuarea atenției, somnolență şi scăderea capacității fizice şi intelectuale.
- **La nivelul aparatului cardiovascular.** Este de semnalat că morfina determină hipotensiune, fenomen explicat parțial şi prin posibilitatea eliberării de histamină. De asemenea, prin efect central apare şi bradicardia.
- **La nivelul aparatului respirator.** Se observă bradipnee şi deprimarea respirației.
- **La nivelul aparatului digestiv** se semnalează o contracție spastică a musculaturii netede şi a sfincterelor (consecința exagerării reflexelor spinale), fapt care duce la instalarea unei constipații spastice în cazul folosirii pentru mai mult timp a derivaților morfinici.
- **La nivelul aparatului genito-urinar** morfina determină contracția ureterelor şi spasmul sfincterului vezical. Uterul gravid este contractat, dar frecvența contracțiilor este scăzută şi relaxarea uterului întârziată.
- **Efecte metabolice.** Sub influența morfinei s-a observat creşterea catecolaminelor, a glucozei sanguine, scăderea consumului de oxigen şi a metabolismului bazal.

Mecanism de acțiune.

Efectul analgezic al opioizilor exogeni este în legătură cu afinitatea lor pentru receptorii destinați fixării opioizilor endogeni, proprii organismului (enkefaline,

Scanned with OKEN Scanner

endorfine, dinorfine). Receptorii opioizi sunt de mai multe tipuri: μ (miu), δ (delta) şi κ (kapa), fiecare cu mai multe subtipuri. Sunt cuplaţi cu proteina G. Ei sunt prezenţi pe suprafaţa celulelor nervoase central şi periferic, dar şi pe alte celule din organism (ex. macrofage). Majoritatea celulelor nervoase reacţionează la opioizi printr-o hiperpolarizare (creşterea permeabilităţii pentru potasiu). Influxul de calciu care se produce în celula nervoasă în cursul stimulării sale este diminuat, determinând ca o consecinţă inhibarea eliberării de mediatori din terminaţiile sinaptice, fapt ce poate determina în funcţie de teritoriu efecte stimulatorii sau inhibitorii.

Indicaţiile morfinei

Morfina este indicată în următoarele cazuri:

- edemul pulmonar acut
- dispneea paroxistică a cardiacilor
- răniţii grav pentru prevenirea şocului
- durerile viscerale
- preanestezie
- gangrenă
- hemoptizii
- neoplasme (treapta II şi III pe scara OMS)

Contraindicaţii

Morfina şi derivaţii apropiaţi sunt contraindicaţi în stările convulsive, în traumatismele cranio-cerebrale, în astmul bronşic, în abdomenul acut. **În ceea ce priveşte administrarea morfinei la copii, trebuie reţinut faptul că pediatrii prescriu morfina cu neplăcere şi numai în caz de strictă nevoie.**

Doza uzuală pentru adult este de 1-2 cg (0,15-0,30 mg/kg.) cu menţiunea că această doză trebuie redusă la jumătate dacă se utilizează concomitent derivaţi fenotiazinici sau inhibitori MAO.

Trebuie reţinut că la bolnavii cu durere cronică terapia cu opiacee este bine suportată şi dă numai excepţional dependenţă.

Toleranţa şi dependenţa

În cadrul fenomenului de **toleranţă** un individ care îşi administrează cronic morfina sau alt derivat asemănător are tendinţa de a-şi creşte continuu doza pentru obţinerea aceluiaşi efect. **Dependenţa fizică** determină necesitatea administrării continue a drogului pentru menţinerea funcţiilor normale ale organismului şi pentru prevenirea instalării ***sindromului de abstinenţă***. Sindromul apare la 8–16 ore de la

Scanned with OKEN Scanner

ultima doză, atinge maximum de manifestare la 48–72 de ore şi persistă câteva săptămâni. Simptomele sindromului de abstinenţă sunt variate: vegetative (hipertermie, creşterea tensiunii arteriale, midriază, lăcrimare, rinoree, piloerecţie), psihice (agitaţie , tremor, insomnie, căscat, anxietate), osteomusculare (dureri în muşchi şi articulaţii). Indivizii în acest stadiu sunt capabili de acte criminale pentru a-şi procura drogul. **Dependenţa psihică** este necesitatea de ordin psihic de a folosi opioizi; este indusă de efectul antianxios, euforizant, detaşarea în faţa agresiunilor şi a durerii.

Tratamentul clasic în intoxicaţia cronică se face prin înlocuirea cu metadonă (în funcţie de toleranţă) administrată un timp mai îndelungat. Acest drog înlocuieşte necesitatea de heroină sau morfină, permiţând în timp o reintegrare în viaţa normală (dispare "foamea de drog").

Tratamentul modern utilizează clonidina (acţiune în 4-6 zile) asociată apoi cronic cu buprenorfină (pentru a evita apariţia senzaţiei euforice la întâlnirea cu drogurile tari - heroina sau morfina) şi cu psihoterapie de grup.

9.4.2. Derivaţi utilizaţi în clinică

- **Petidina** (Mialgin) este o substanţă analgezică de 10 ori mai slabă decât morfina având şi calităţi spasmolitice. Determină de asemenea euforie şi dependenţă.
- **Metadona** (Sintalgon) este un analgezic de 3 ori mai puternic decât morfina, utilizat şi în tratamentul intoxicaţiei cronice cu heroină şi morfină.
- **Dextromoramida** (Palfium) este un preparat de 4-5 ori mai puternic decât morfina, are avantajul că nu afectează psihic bolnavul şi este şi sedativ central.
- **Pentazocina** (Fortral), preparat de 2 ori mai slab decât morfina, înzestrat şi cu calităţi hipnotice şi spasmolitice. Este deprimant respirator şi este contraindicat sub 12 ani.
- **Hidromorfon** (Dilauden) este un analgezic mai puternic decât morfina (de 7-10 ori), mai puţin euforizant, constipant sau vomitiv. Este contraindicat sub 10 ani.
- **Fentanyl**, este o substanţă utilizată în neuroleptanalgezie, fiind de 100 de ori mai puternic decât morfina. Printre fenomenele secundare semnalate în

Scanned with OKEN Scanner

urma administrării preparatului se citează depresia respiratorie şi bronhospasmul. Dă de asemenea farmacodependenţă (este stupefiant).

- **Etonitazenul** este o substanţă care s-a dovedit experimental de o mie de ori mai puternică decât morfina, dar utilizarea sa este blocată de faptul că este puternic deprimant respirator.

În afară de preparatele semisintetice sau sintetice citate mai sus, mai există în uz unele preparate galenice de opiu cum sunt:

- Opiu concentrat – Hexapon – fiole de 1ml= 0,01g morfină; tinctură de opiu compusă (crocantă) care conţine 1% morfină; tinctură anticholerină (Davilla) care conţine 0,17% morfină.

9.4.3. Antitusive

Preparatele farmaceutice din acest grup sunt utilizate pentru calmarea tusei (în tusea seacă, fără expectoraţie) sau pentru acţiunea lor fluidifiantă, expectorantă sau mucolitică.

a). Dintre preparatele utilizate în *tusea seacă,* fără expectoraţie se folosesc următoarele:

Codeina: este metilmorfină şi are pe lângă acţiunea antitusivă (deprimă reflexul de tuse) şi o acţiune analgezică şi narcotică de 6–8 ori mai slabă ca morfina. În urma administrării codeinei se pot observa efecte secundare cum sunt fie excitabilitatea crescută până la convulsii, fie somnolenţa până la comă. Se mai citează de asemenea, posibilitatea apariţiei retenţiei urinare.

În farmacii mai există preparatul Tusomag care conţine codeină, atropină şi bromoform.

Dionina – etilmorfina este mai toxică decât codeina fiind contraindicată sub 3 ani.

Narcotina (inclusă în preparatul Tusan) are calitatea de a nu deprima centrul respirator şi de a nu influenţa la doze mici funcţiile intestinale).

Dextrometorfan este un izomer al codeinei analog levorfanolului; nu are proprietăţi analgezice şi addictive. Acţionează central micşorând sensibilitatea centrului tusei.

Calmotusin (fenil-ortoclorfenil 3 dimetilaminopropanol) este o substanţă bine tolerată chiar şi de sugari deoarece nu deprimă centrul respirator.

Scanned with OKEN Scanner

b). Preparate cu acţiune expectorantă şi fluidifiantă.

Guaiafenezina (Trecid, Goajacuran) este un medicament utilizat atât în afecţiunile acute, cât şi în cele cronice ale tractului respirator. Este şi expectorant şi fluidifiant al secreţiei bronşice. Nu se administrează la copiii sub 5 ani.

Pentru *fluidifierea expectoraţiei* se mai folosesc şi droguri vegetale care au acţiune reflexă excitând receptorii vagali din stomac sau intestin. Astfel se întrebuinţează infuzii din rădăcina de *Ipecachuana, Primula veris, Poligala senega.* Sub formă de inhalant sunt folosiţi **Eucaliptolul** şi **Terpinhidratul.** Alte droguri vegetale cum sunt aşa-numitele specii pectorale. Sunt incluse în preparatele comerciale sirop expectorant şi Tusomag. Acesta din urmă este un preparat care şi-a dovedit utilitatea şi în tusea uscată iritantă. Nu se administrează la copii sub 2 ani.

c). Dintre preparatele cu proprietăţi mucolitice amintim N-acetilcisteina şi bromhexina (Bisolvon). Acest din urmă preparat, datorită proprietăţilor sale bronhosecretolitice obţinute prin scindarea mucopolizaharidelor, are drept consecinţă diminuarea vâscozităţii secreţiilor bronşice şi s-a dovedit util în tratamentul bronşietaziilor. Acest preparat are de asemenea calitatea de a mări eficacitatea mişcărilor cililor din tractul respirator.

Scanned with OKEN Scanner

9.5. ANALGEZICE ANTIPIRETICE ANTIINFLAMATORII

În acest grup de substanţe intră compuşi a căror acţiune se manifestă prin scăderea febrei, calmarea durerilor (în special a celor osteo-musculare) de intensitate medie şi reducerea inflamaţiei de tip reumatic. Unele dintre acestea posedă şi acţiune uricozurică, fapt care le face utile în tratamentul gutei.

Mecanismul prin care aceste substanţe îşi exercită acţiunea nu este pe deplin elucidat, dar există suficiente probe experimentale pentru a schiţa modul de acţiune al unor preparate.

Acţiunea antiinflamatorie este mediată în principal prin intermediul inhibării ciclooxigenazelor (COX1, COX2, COX3), enzime care realizează sinteza de prostaglandine. Substanţele din acest grup mai produc eliberarea de ACTH (cu eliberarea ulterioară de cortizon), fapt care ar putea explica parţial acţiunea antiinflamatorie.

Acţiunea antipiretică este explicată prin faptul că substanţele din acest grup inhibă în grade variabile sinteza prostaglandinelor la nivel hipotalamic, ca urmare a inhibării ciclooxigenazelor (în special a COX2). Prostaglandinele – substanţe piretogene - se sintetizează sub influenţa unor toxine microbiene sau a altor cauze piretogene. Blocarea sintezei acestor substanţe duce la scăderea de durată variabilă, în funcţie de preparat, a febrei.

Acţiunea analgezică este în mare parte rezultat indirect al efectului antiinflamator, al inhibării sintezei de prostaglandine, dar există date care susţin şi o acţiune directă la nivel neuronal central sau periferic.

Acţiunea antireumatismală se explică atât prin deprimarea de către preparatele antireumatice a fosforilării oxidative în ţesutul conjuctiv, cât şi prin inhibarea formării de mucopolizaharide la acest nivel.

Substanţe de tipul cincofenului scad resorbţia tubulară a acidului uric, având în felul acesta acţiune antigutoasă.

Clasificare

Substanţele din acest grup pot fi clasificate în funcţie de acţiunea predominantă (analgezică, antipiretică sau antiinflamatorie) dar, ţinând seama de faptul că majoritatea posedă aceste acţiuni în proporţie relativ asemănătoare, considerăm mai utilă o clasificare pe baza structurii chimice.

Scanned with OKEN Scanner

9.5.1. Derivaţi salicilici

Derivaţii salicilici sunt cei mai utilizaţi. Din grupul acestor derivaţi fac parte acidul acetilsalicilic (aspirina), salicilamida, salicilatul de metil.

Farmacocinetică

Preparatele din acest grup se administrează, de regulă, per os, se absorb la nivel intestinal (determină iritaţia mucoasei gastrice), difuzează bine în toate ţesuturile şi în articulaţii, traversează bariera feto-placentară. Esterazele sangvine metabolizează aspirina în mod diferenţiat în funcţie de sex (la femeie în proporţie mai mică, fapt care explică eficienţa mai netă a substanţei).

Eliminarea se face la nivel renal, fie în forma iniţială, fie sub formă de acid gentisic sau conjugat cu acidul glucuronic sau cu glicocolul. Recent, s-au pus la punct şi preparate de aspirină injectabilă.

Acţiuni farmacologice

Preparatele din acest grup (cu excepţia salicilatului de metil, care se întrebuinţează doar pentru acţiune locală) sunt bune analgezice (în special aspirina), antipiretice (acţiunea la nivel central se însoţeşte de vasodilataţie cutanată şi transpiraţie) şi antiinflamatoare utile în reumatismul poliarticular acut şi în alte forme de reumatism infecţios.

Trebuie menţionat faptul că aceste preparate scad doar durerea şi inflamaţia, dar nu opresc evoluţia reumatismului, deci nu constituie un tratament etiologic.

Tratamentul de durată cu aceste substanţe determină iritaţia tubului digestiv, hiperemia mucoasei digestive cu posibilitatea apariţiei de ulceraţii peptice pe mucoasă. Şi în mecanismul producerii acestor ulceraţii este implicată, de asemenea, inhibarea sintezei de prostaglandine la nivelul mucoasei gastrice (ca urmare a inhibării COX_1 – constitutive), fapt care face îndoielnică utilitatea administrării concomitente de preparate antacide (drogul analgezic-antipiretic ajunge la nivelul mucoasei după absorbţie pe cale sangvină şi îşi exercită acţiunea inhibitorie). Alte acţiuni ale derivaţilor salicilici sunt: creşterea consumului de oxigen al ţesuturilor, efecte colagoge şi coleretice, prelungirea timpului de protrombină, acţiune antiagregantă plachetară.

Indicaţiile preparatelor din acest grup sunt date de prezenţa febrei, a inflamaţiilor reumatismale şi a durerilor osteoarticulare moderate, precum şi în profilaxia infarctului de miocard.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele secundare

Efectele secundare observate în urma tratamentului constau în general în fenomene de iritație digestivă: grețuri, vărsături, diaree. La pacienți sensibilizați, poate declanşa un bronhospasm (astmul de analgezice). Rareori, se pot produce hemoragii digestive după administrarea de doze mari de aspirină.

Intoxicația acută

Ingerarea accidentală de către copiii mici a câtorva tablete de aspirină determină fenomene de **intoxicație** (sindrom Reye) manifestate prin hiperpirexie, polipnee, acidoză, fenomene digestive şi sindrom hemoragipar (hemoragii digestive, epistaxis şi, uneori, hematurie). Prognosticul este rezervat (alterări cerebrale şi hepatice). **Tratamentul** se face cu spălătură gastrică cu cărbune, glucoză intravenos, vitamină K, loțiune răcoritoare şi, în cazul când fenomenele se agravează, exsangvinotransfuzie şi rinichi artificiali.

Pentru a preveni efectele secundare date de aspirină, se recomandă ca ingerarea să se facă după mese sau cu lapte (de preferință să se piseze tableta sau să se utilizeze preparate efervescente). De asemenea, nu este recomandabil a se administra aspirina la sfârşitul perioadei de graviditate (risc de sângerare, diminuarea contracțiilor).

9.5.2. Derivați de paraaminofenol

Paracetamolul şi propacetamolul (un prodrog) sunt substanțe înzestrate cu calități analgezice foarte bune, fapt care le face să fie cuprinse în mai multe asociații medicamentoase prezente în farmacii în acest scop. Efectele secundare sunt rare, dar se citează, totuşi, tulburări hepatice la doze mari, iritație cutanată şi febră medicamentoasă. Durata acțiunii acestor preparate este de 5-7 ore. Sunt mai puțin active în durerile viscerale şi inflamatorii. O folosire îndelungată poate determina „nefropatia analgezică".

9.5.3. Derivații de pirazolon

Din acest grup fac parte noraminofenazona (metamizol, dypirona) propifenazona, fenilbutazona, preparate cu acțiune bună analgezică, antipiretică şi spasmolitică, dar care pot da, rareori, accidente toxice destul de serioase, cum ar fi agranulocitoza şi, chiar, anemia aplastică, fapt pentru care ar trebui utilizate numai când durerea nu cedează la alte medicamente şi numai cu prescripție medicală.

Scanned with OKEN Scanner

9.5.4. Derivați chinolinici

Din acest grup fac parte clorochina şi cincofenul, substanțe înzestrate, pe lângă acțiunea antiinflamatorie, şi cu acțiune antimalarică şi antigutoasă. Ambele preparate au o toxicitate mare, fapt care le-a redus mult utilizarea.

9.5.5. Derivați acizi

Derivații acizi cu acțiune utilă sunt:

- **indometacinul** (derivat de acid indolacetic) un antiinflamator foarte energic, dar care nu poate fi administrat sub 14 ani. Este un bun analgezic nocturn, dar are o capacitate ulcerogenă crescută.
- **ibuprofenul, naproxenul** (derivați de acid arilpropionic) şi **diclofenacul** (derivat de acid arilacetic), substanțe cu calități antipiretice, analgezice şi antireumatice;
- **acidul mefenamic, acidul flufenamic, acidul niflumic** (derivați de acid antranilic, fenamați), substanțe cu calități antiinflamatorii şi analgezice puternice;
- **piroxicam, meloxicam** (derivați de acid enolic).

9.5.6. Noi derivați

Dezavantajul major în utilizarea de lungă durată a AINS este reprezentat de tendința lor de a cauza toxicitate gastrointestinală, datorită inhibării ciclooxigenazei 1 constitutive. Întradevăr, chiar dozele mici de AINS îşi mențin capacitatea de a produce dispepsie, dureri epigastrice şi mai puțin frecvent, leziuni la nivelul mucoasei gastrice - hemoragii superficiale sau eroziuni gastrice şi duodenale.

Din acest motiv, pentru o mai mare selectivitate şi pentru evitarea efectelor adverse digestive, s-au pus pe piață inhibitori selectivi de COX2, de tipul **rofecoxibului şi celecoxibului.** Totuşi, nici aceste preparate nu sunt lipsite de reacții adverse; se citează un risc crescut de accidente tromboembolice.

De asemenea, pentru protecție gastrică, se recomandă administrarea inhibitorilor neselectivi de COX concomitent cu misoprostol, un analog prostaglandinic care stimulează sinteza de mucus gastric.

În farmacii, se găsesc ***asociații medicamentoase*** tipizate, cu efect analgezic-antipiretic, cum sunt: **antinevralgic, antinevralgic S** (conține, în plus, salicilamidă), **antimigrin, codamin, codamin P, saridon şi fasconal.**

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10
FARMACOLOGIA SOMNULUI ŞI A MOTILITĂŢII

10.1. MEDICAMENTE HIPNOTICE

Hipnoticele sunt medicamente care favorizează producerea somnului normal, având în doze mici acţiune sedativă, iar unele, în doze mari, acţiune anestezică generală.

Date fiziologice în legătură cu somnul

Somnul este un fenomen caracterizat prin inhibiţia funcţiilor cerebrale, inclusiv a cunoştinţei, rezoluţie musculară şi diminuarea funcţiilor vegetative. Somnul are rolul de a reface potenţialul energetic şi plastic al organismului, fiind o necesitate vitală şi având un caracter ritmic. Este cunoscut faptul că secreţia de hormon somatotrop are loc în timpul somnului, fapt care arată importanţa unui timp de somn suficient pentru a asigura creşterea şi dezvoltarea normală a copilului.

În producerea şi desfăşurarea somnului s-au descris mai multe **faze:**

Scanned with OKEN Scanner

- **Somnul cu unde lente** cuprinde 80 % din somnul total şi constă în întreruperea activităţii motorii cu păstrarea tonusului muscular şi contracţia sfincterelor, cu pleoapele închise, globii oculari imobili, mioză, respiraţie regulată, uşoară hipotensiune şi creşterea temperaturii cu valori ce nu depăşesc 1^0C. Pe electroencefalogramă, apar unde delta difuze de 1-3 cicli pe secundă, cu amplitudine mare, înregistrate la nivelul structurilor reticulare subcorticale.

- **Somnul paradoxal,** numit şi somn activat, apare cam de 5-6 ori pe noapte şi are o durată de 15 – 20 de minute. În timpul acestui somn, globii oculari execută mişcări rapide de 60 – 70 ori pe minut, se observă mioză, dispariţia tonusului muşchilor cefei şi a muşchilor antigravitaţionali. În această perioadă, se produc visele, iar organismul nu răspunde la stimuli externi. Pe electroencefalogramă, în această perioadă, se observă unde rapide, de voltaj redus, cu o frecvenţă de 20-30 cicli pe secundă. Din cauza mişcărilor rapide ale globilor oculari, această perioadă mai este cunoscută şi sub numele de perioada REM (rapid eyes movements).

Rolul substanţei reticulate şi al unor formaţiuni de neuroni GABA–ergici, care intervin în aşa-numitul "orologiu biologic" al organismului, a fost, de asemenea, demonstrat. Somnul condiţionează creşterea la copil, iar la adult este strict necesar pentru o activitate normală şi pentru păstrarea unui echilibru psihic. Insomnia apare ca rezultat al acţiunii unor factori psihici sau a unor boli organice. Atunci când încercările de tratare a cauzei sunt insuficiente sau au eşuat, se recurge la uzul substanţelor capabile să inducă somnul pe cale farmacologică - **hipnotice.**

Un *hipnotic ideal* ar trebui să aibă o acţiune rapidă, să dea un somn cât mai apropiat de cel fiziologic, să nu determine efecte secundare neplăcute şi să asigure o durată de somn suficientă.

Clasificare

Există mai multe modalităţi de clasificare a hipnoticelor, cea mai avantajoasă din punct de vedere clinic fiind cea a duratei de acţiune.În funcţie de ordinea apariţiei însă, hipnoticele sunt împărţite în două clase mari, şi anume: barbiturice şi nebarbiturice.

Scanned with OKEN Scanner

10.1.1. BARBITURICELE

Barbituricele sunt diureide ciclice, fiind derivați ai acidului barbituric (care nu are calități hipnotice). Acidul barbituric rezultă din condensarea ureei cu acidul malonic.

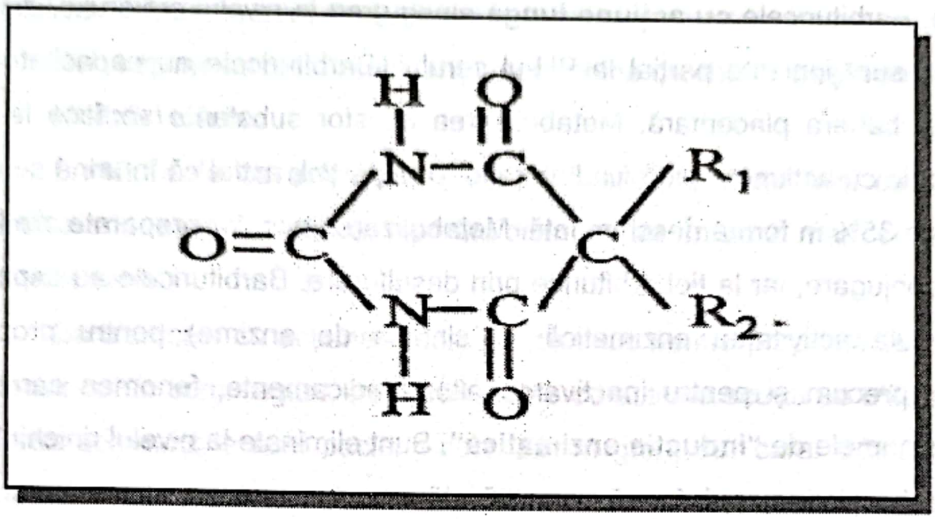


Figura 10.1 Formula generală a barbituricelor

Prin înlocuiri în diverse părți ale moleculei, s-a reuşit sinteza a numeroşi derivați cu acțiune barbiturică, care au fost utilizați mai multe decenii în secolul trecut. Faptul că barbiturilcele dau dependență şi au o latitudine terapeutică mică (risc de suicid) a limitat mult utilizarea lor.

Tabelul nr. 10.1. Structura şi denumirea comercială a principalelor barbiturice

DCI / Denumire comercială	R_1	R_2	T 1/2
Amobarbital (Amytal)	$-C_2H_5$	$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	10-40h
Aprobarbital (Alurate)	$-CH_2CH=CH_2$	$-CH(CH_3)_2$	14-34h
Pentobarbital (Nembutal)	$-C_2H_5$	$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$	15-50h
Fenobarbital (Luminal)	$-C_2H_5$	-fenil	80-120h
Secobarbital (Seconal)	$-CH_2CH=CH_2$	$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$	15-40h
Tiopental (Pentothal)	$-C_2H_5$	$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$	8-10h

Farmacocinetică

Administrate per os sau rectal, preparatele barbiturice exercită acțiune hipnotică, dar administrate intravenos au acțiune anestezică generală. După

Scanned with OKEN Scanner

absorbție, barbituricele se distribuie rapid în țesuturi, în special în țesutul adipos, rinichi şi ficat. Barbituricele cu **acțiune ultrascurtă** (hexobarbital) sunt extrem de lipofile şi se concentrează rapid în creier, din cauza înaltului său conținut în lipide şi vascularizației bogate, astfel încât, după injectare, ating concentrația maximă într-un minut. Redistribuția în alte țesuturi explică durata scurtă de acțiune a acestor preparate. Barbituricele **cu acțiune lungă** ajung greu la nivelul creierului, din cauza faptului că sunt ionizate parțial la PH-ul serului. Barbituricele au capacitatea de a traversa şi bariera placentară. Metabolizarea acestor substanțe se face la nivelul ficatului, cele cu acțiune rapidă fiind metabolizate parțial, astfel că în urină se elimină mai mult de 35% în formă neschimbată. Metabolizarea acestor preparate are loc prin glicuronoconjugare, iar la tiobarbiturice prin desulfurare. Barbituricele au capacitatea de a stimula activitatea enzimatică (şi sinteza de enzime) pentru propria lor inactivare, precum şi pentru inactivarea altor medicamente, fenomen care a fost definit sub numele de **"inducție enzimatică"**. Sunt eliminate la nivelul rinichiului, sub forma metaboliților sau sub formă nemodificată.

Acțiune farmacodinamică

Toate preparatele barbiturice determină deprimarea sistemului nervos central, dar diferă între ele prin rapiditatea instalării efectului, gradul de inhibiție şi timpul de acțiune.

În funcție de acest din urmă criteriu, barbituricele se împart în:

- **barbiturice cu acțiune foarte scurtă** (folosite, mai ales, ca anestezice intravenoase), cum sunt: hexobarbitalul, tiopentalul;
- **barbiturice cu acțiune scurtă** (până la 3 ore), cum sunt: ciclobarbitalul şi secobarbitalul;
- **barbiturice cu acțiune intermediară,** care dau o durată de somn de 3 – 6 ore (amobarbitalul şi aprobarbitalul);
- preparate cu **acțiune de lungă durată,** înzestrate şi cu calități anticonvulsivante (fenobarbitalul şi primidona).

Barbituricele determină somnul după o perioadă de sedare, dar au dezavantajul de a reduce somnul paradoxal (care este un somn strict necesar) şi, din această cauză, nu reuşesc să dea senzația de odihnă. Barbituricele produc şi uşoară hipotermie, şi au şi acțiune antidiuretică, influențând sistemul diencefalohipofizar. Tot la nivelul sistemului nervos central acționează deprimând centrul vasomotor, centrul respirator (moartea în intoxicația cu barbiturice se produce prin paralizia acestui

Scanned with OKEN Scanner

centru), reflexele polisinaptice medulare, substanța reticulată ascendentă activatoare şi zonele senzoriale şi motorii de pe scoarță. Barbituricele interacționează cu un loc de legare de pe complexul **receptor GABA – canal de clor**, prelungind (prin mecanism alosteric) deschiderea canalului, ceea ce favorizează acțiunea inhibitorie a GABA; la doze mari, au o activitate GABA–mimetică, determinând deschiderea canalului de Cl^- independent de GABA.

Sub acțiunea acestor substanțe, serotonina cerebrală creşte semnificativ.

Utilizări clinice

Barbituricele cu acțiune lungă sunt folosite în doze mici ca sedative, în spasmul piloric, tuse convulsivă, hipertiroidism, coree. În doze mari, sunt folosite ca anticonvulsivante.

Barbituricele cu acțiune medie se folosesc pentru proprietățile lor hipnotice la bolnavii cu un somn agitat, iar barbituricele cu acțiune scurtă se utilizează pentru inducerea somnului la acei pacienți care adorm greu, dar care, odată adormiți, îşi continuă somnul pe o durată normală.

Reacții adverse

Determină toleranță şi dependență fizică şi psihică.

Intoxicația acută

Intoxicația acută apare la doze mari, care depăşesc de 8-10 ori doza terapeutică, şi se manifestă prin atonie musculară, scăderea reflexelor, hipotermie, anurie, stare comatoasă şi moarte în 12 ore până la 4 zile.

Tratament. Dacă bolnavul a fost descoperit în primele 6 ore şi nu este în comă se recomandă a se face spălătură gastrică, pentru eliminarea restului de drog aflat în stomac. Alte manevre terapeutice constau în respirație asistată, hidratare şi forțarea diurezei. Efecte bune se obțin prin hemodializă şi dializă peritoneală. Agenții analeptici nu sunt foarte utili, de aceea nu se mai recomandă utilizarea lor.

10.1.2. HIPNOTICE NEBARBITURICE

10.1.2.1. Derivați piperidinici

Din această categorie fac parte: **glutetimida** şi **metilprilona**, hipnotice de durată medie, care nu deprimă centrul respirator şi dau un somn rapid cu trezire plăcută. Preparatul are o toxicitate redusă, la copil doza fiind de 0,10 – 0,25g în 24 de ore, iar la adult, pentru efectul sedativ de 125 – 250 mg şi de 500 mg pentru efectul hipnotic.

Scanned with OKEN Scanner

10.1.2.2. Carbamaţii şi dicarbamaţii

Din această categorie, **uretanul** a fost întrebuinţat la început (în prezent doar experimental), fiind apoi înlocuit cu preparate mai puţin toxice, cum sunt **etinamatul, metocarbamol** ş.a. Acestea din urmă sunt hipnotice de durată scurtă, care induc somnul în 15 minute cu o durată de 2-3 ore, dar care dau iritaţii gastrice şi fenomene de obişnuinţă.

10.1.2.3. Benzodiazepinele (BDZ)

BDZ sunt medicamente în special **anxiolitice** dar, de-a lungul ultimelor decenii, s-au dezvoltat structuri cu acţiuni hipnotice, anticonvulsivante sau miorelaxante.

Mecanism de acţiune

Există un receptor benzodiazepinic în **complexul receptor $GABA_A$ – canal de clor.** BDZ cresc afinitatea pentru GABA, precum şi frecvenţa deschiderii canalului de clor. Nu au efect în absenţa GABA. Unii liganzi endogeni (β-carboline) se leagă de acest receptor, determinând anxietate şi convulsii („agonişti inverşi").

Farmacocinetică

BDZ se pot administra per os sau parenteral, sunt liposolubile, circulă legate de proteinele plasmatice, sunt metabolizate hepatic (au metaboliţi activi) şi se excretă renal. Metabolizarea şi eliminarea sunt mai reduse la bătrâni şi la persoanele cu insuficienţă hepatică.

Tabelul nr. 10.2. Indicaţiile benzodiazepinelor.

Medicament	Indicaţie de primă intenţie
Acţiune de scurtă durată ($T_{1/2}$ < 5 ore)	
Midazolam [Versed]	Preanestezic
Triazolam [Halcion]	Hipnotic, preanestezic
Acţiune de durată medie ($T_{1/2}$: 5-24 ore)	
Alprazolam [Xanax]	Anxiolitic, antidepresiv
Clonazepam [Klonopin]	Anticonvulsivant
Estazolam [ProSom]	Hipnotic
Lorazepam [Ativan]	Anxiolitic, hipnotic, preanestezic
Oxazepam [Serax]	Anxiolitic
Temazepam [Restoril]	Hipnotic
Acţiune de lungă durată ($T_{1/2}$>24 ore)	
Clordiazepoxid [Librium]	Anxiolitic, preanestezic
Clorazepat [Tranxene]	Anxiolitic
Diazepam [Valium]	Anxiolitic, preanestezic, anticonvulsivant
Flurazepam [Dalmane]	Hipnotic
Prazepam [Centrax]	Anxiolitic
Quazepam [Doral]	Hipnotic

Scanned with OKEN Scanner

Indicații

Pentru acțiunea hipnotică, se preferă **triazolamul** (util pentru inițierea somnului), **nitrazepamul, oxazepamul, flurazepamul** și **temazepamul** (pentru susținerea somnului).

Contraindicații

Benzodiazepinele nu trebuie prescrise mai mult de o lună, deoarece se poate dezvolta toleranța. Luate în combinație cu alcoolul, se observă o potențare (uneori periculoasă !) a acțiunii deprimante asupra SNC.

BDZ cu acțiune lungă pot determina erori de decizie și scăderea reflexelor în timpul zilei, ceea ce face ca ele să fie contraindicate persoanelor care conduc sau care supraveghează activități de finețe.

În cazuri de intoxicației cu BDZ, se utilizează un antagonist competitiv (flumazenil).

10.1.2.4. Alte hipnotice nebarbiturice

Dintre alte hipnotice care nu au structură benzodiazepinică, menționăm **zolpidemul,** care are și slabă activitate anticonvulsivantă și avantajul că nu dă toleranță.

Mai este utilizat **cloralhidratul**, care dă un somn de aproximativ 5 ore. La doză mai mare, poate da narcoză. Supradozarea sa poate duce la moarte, prin inhibarea centrului respirator. La copiii cu convulsii hiperpiretice, la care fenobarbitalul se dovedește ineficient, cloralhidratul se poate administra prin clismă și va îndepărta convulsiile.

Se administrează 50–75 mg/kg pe 24 de ore, divizat în 2-3 clisme.

Ca fenomene secundare, se citează hipotensiune, leziuni hepatice, și iritație locală.

Bromurile

Preparatul **Bromoval (bromizoval)** are calități sedative, hipnotice sau anticonvulsivante, în funcție de doză. Este bine tolerat de copii, nu deprimă respirația și dă un somn de 4-5 ore.

Se utilizează, de asemenea, ca hipnotic de releu, în alternanță cu barbituricele.

Scanned with OKEN Scanner

10.2. SEDATIVE

Aşa cum am arătat la generalităţile despre hipnotice, în doze mici acestea pot produce şi efecte sedative. Efectul sedativ constă într-o calmare psihică, senzitivo-senzorială şi motorie, care linişteşte pacientul, dar îl menţine treaz.

Dintre preparatele menţionate anterior, **bromurile** au fost larg folosite, dar trebuie arătat că tratamentul cu bromuri nu este lipsit de riscuri, cum sunt posibilitatea apariţiei confuziei mintale, tulburărilor de memorie, apatie, anorexie, erupţii cutanate (cunoscute sub numele de acnee bromică). Acest fapt a determinat ca bromurile să fie mai puţin utilizate, preferându-se benzodiazepinele (uneori cu brom inclus, de ex. Bromazepam).

Dintre preparatele care conţin brom, în afara Bromovalului, mai există în farmacii bromură de calciu, soluţie 10%.

Sedative vegetale

Un număr de droguri de origine vegetală conţin principii active cu acţiune sedativă şi antispastică. Dintre acestea, amintim *Valeriana officinalis*, din a cărei rădăcină se extrage un ulei care conţine principiile active. Se utilizează sub formă de tinctură de valeriană sau în specialitatea farmaceutică Extraveral. Alte plante alături de valeriană sunt utilizate în amestecul sedativ comercializat sub denumirea comercială Sedinstant.

10.3. ALCOOLUL ETILIC

Acestă substanţă, prea larg utilizată (din păcate), este considerată de către unii (în mod greşit) un aliment, fapt care încurajează uneori abuzul, ducând la dependenţă şi toate neplăcerile (pentru individ şi societate) legate de ea.

Absorbţia alcoolului, o substanţă hidrosolubilă, este rapidă şi se face de-a lungul întregului tract intestinal. Cu stomacul gol, 20% dintr-o doză de alcool se absoarbe la acest nivel, restul fiind absorbit la nivelul intestinului subţire.

În aproximativ 40 de minute de la administrarea unei doze de alcool, se obţin valorile maxime în sânge, valori care scad la zero în 8-10 ore. Soluţiile alcoolice diluate, de exemplu berea, sunt absorbite mult mai încet decât soluţiile concentrate. Alcoolul se distribuie uniform în organism şi trece şi în lichidul cefalorahidian şi în lapte. Alcoolul este metabolizat la nivelul ficatului în acetaldehidă, care este apoi oxidată la acetat sau acetil CoA, care intră apoi în ciclul acizilor tricarbonxilici.

Scanned with OKEN Scanner

Alcoolul, în funcție de doze, se poate comporta ca un hipnotic, narcotic sau toxic neuronal. Drogul inhibă, mai întâi, procesele inhibitorii (controlul expresiei emoționale), dând o îndepărtare a anxietății, urmată de logoree, pierderea simțului autocritic, după care urmează forme variate de beție delirantă, însoțite de incoordonare motorie (la nivelul oculomotorilor comuni, cu instalarea diplopiei). Dacă se continuă ingestia de alcool, se ajunge la narcoză şi comă alcoolică. Alcoolemia de 0,5–1g/l prelungeşte timpul de reacție, în mod sensibil; la 1g/l şi peste se perturbă coordonarea, echilibrul şi vorbirea; peste 2g/l, se observă pierderea voinței, comportamentul fiind în funcție de stimulii externi; la 3g/l, se instalează o hipnoză profundă, reflexele tind să fie abolite şi, pe măsură ce hipnoza trece în narcoză, se observă midriază şi relaxarea sfincterelor (starea de "beat mort"). O doză de alcool care dă o alcolemie între 4-5g/l la adult determină moartea prin intoxicarea centrilor bulbari.

Alcoolul exercită şi alte efecte în afara celor asupra sistemului nervos central, cum ar fi vasodilatația, atât periferică, cât şi la nivelul coronarelor (nesclerozate), vasodilatație care se însoțeşte de o senzație de căldură. La nivelul tractului gastro-intestinal, alcoolul, în concentrații mici şi asociat cu substanțe amare, poate determina creşterea apetitului, ca urmare a creşterii secreției gastrice. La nivel renal, alcoolul stimulează diureza, dar această acțiune se datorează blocării eliberării de ADH la nivelul hipofizei.

Întrebuințările terapeutice ale alcoolului sunt relativ limitate.

Pentru acțiunea sa antiseptică, se utilizează alcool în concentrație de 60-70%. Se mai utilizează ca revulsiv şi anestezic local, în afecțiuni vasculare periferice, ca stimulent al secreției gastrice şi în cazul insomniilor la adult (sub forma unor băuturi alcoolice). Alcoolul este o substanță deosebit de toxică pentru copii, care intră în comă la doza de 5 ml/kg.

Preparatele farmaceutice care conțin alcool nu vor fi administrate copiilor sub 7 ani.

10.4. ANTICONVULSIVANTE

Medicamentule din acest grup se folosesc, în special, în tratamentul epilepsiei, dar sunt utilizate şi pentru controlul convulsiilor de altă natură.

Epilepsia este un sindrom de suferință cerebrală datorat unor cauze extrem de variate şi caracterizat prin apariția unor paroxisme (acces, crize) de ordin motor,

Scanned with OKEN Scanner

senzitiv, vegetativ, senzorial sau psihic, precedate cu câteva secunde înainte, în formele generalizate, de pierderea cunoştinţei. În funcţie de formele clinice, se deosebesc:

1. **Accesul complet** (criza majoră, grand mal) este caracterizat printr-o fază prodromală (aura), o fază de convulsii tonice, urmată de una de convulsii clonice, însoţită de pierderea cunoştinţei. La copii, această criză poate apare în timpul suptului, al jocului, în somn. Pe electroencefalogramă, apar unde rapide de 15–40 cicli pe secundă. Urmează apoi perioada de rezoluţie.
2. **Criza minoră** constă în mişcări diverse şi pierderea cunoştinţei pe o durată scurtă. Pe electroencefalogramă, se observă unde de mare altitudine, cu frecvenţa de 3 cicli pe secundă.
3. **Echivalenţe epileptice**. În această categorie intră variate forme clinice, cum sunt: absenţa, picnolepsia, epilepsia hipsaritmică (apare sub 2 ani şi constă în spasme care dau mişcări sacadate ale capului şi membrelor, cunoscute sub denumirea "tic de reverenţă"), convulsiile fulger şi narcolepsia.

Pentru reuşita unui tratament în această boală este necesar a se respecta cu strictețe atât din partea pacientului, cât şi a medicului (şi a părinţilor) o serie de ***principii:***

1. Tratamentul trebuie să fie **precoce**, deoarece epilepsia netratată sau rău tratată determină modificări durabile ale comportamentului, care pot ajunge până la demenţă.
2. Tratamentul trebuie să fie de lungă durată.
3. Fiecare formă clinică răspunde la anumite medicamente. În alegerea medicamentului se va mai ţine seama şi de toxicitatea preparatului, şi de vârsta pacientului.
4. Tratamentul trebuie să fie monoterapic, deoarece asocierile nu s-au dovedit a fi mai eficace decât administrarea medicamentelor izolate. Numai în caz de eşec, se recurge la asocieri. Introducerea şi renunţarea la un medicament trebuie să fie progresivă.
5. Bolnavul va lua medicamentele zilnic, fără nici o pauză.
6. Încetarea tratamentului se face lent, în decurs de 12-24 de luni.
7. Medicaţia anticonvulsivantă trebuie să nu perturbe comportamentul normal al pacientului şi să permită integrarea sa socială.

Scanned with OKEN Scanner

Actualmente, terapia antiepileptică cuprinde:

1. **Barbiturice cu acţiune lungă.** Din această categorie, care reprezintă, încă, medicaţia de bază a epilepsiei, fac parte **Fenobarbitalul** şi **Primidona.** Sunt preparate utile în criza majoră, dar au dezavantajul că produc somnolenţă, astenie şi ataxie. Acţionează la nivelul receptorului GABA, pe un situs specific. Tratamentul cu barbiturice nu se întrerupe niciodată brusc, pentru că poate declanşa crize şi se individualizează cu vârsta. Primidona are avantajul unei toxicităţi mai mici decât Fenobarbitalul. Preparatele mai noi au scăzut simţitor utilizarea lor.

2. **Hidantoinele (fenitoin, fosfenitoin)** sunt adjuvante ale barbituricelor în tratamentul crizelor majore, dovedindu-se utile şi în echivalenţele epileptice. Nu sunt eficace în crizele minore. Acţionează prin blocarea canalelor de sodiu. Printre fenomenele secundare, care sunt numeroase, se citează tulburări neurologice, tulburări de caracter, tulburări digestive, accidente sangvine şi erupţii cutanate; determină malformaţii fetale.

3. **Acidul valproic** şi **valproatul de sodiu** acţionează prin blocarea canalelor de sodiu. Au capacitatea de a inhiba propriul metabolism hepatic, dar şi metabolismul altor substanţe administrate concomitent. Sunt utile atât în criza majoră, cât şi în celelalte forme de epilepsie (cu excepţia marelui rău epileptic). Ca reacţii adverse, se citează tulburările digestive, creşterea în greutate, căderea părului, tulburările neurologice.

4. **Succinimidele** s-au dovedit a avea efecte în micul atac şi în absenţe; prezintă avantajul de a fi mai puţin toxice. Dintre preparate, amintim **metilfenilsuccinimida şi etosuximida.**

5. **Derivaţi cu acţiune pe sinapsele GABA-ergice:**
   - Progabide – agonist pe receptorii GABA; generează metaboliţi activi, printre care şi GABA;
   - Gabapentina –deşi proiectat ca analog de GABA, nu acţionează totuşi direct pe receptorii GABA; mecanismul de acţiune nu este clar elucidat; se utilizează şi în durerea neuropată;
   - Tiagabina – inhibitor al recaptării GABA;
   - Vigabatrina – inhibitor al GABA–transaminazei, enzima responsabilă de degradarea GABA.

Scanned with OKEN Scanner

Reamintim faptul că, la nivelul receptorului GABA, acționează și barbituricele și benzodiazepinele (toate având situsuri în jurul canalului de clor). Indicațiile sunt asemănătoare.

6. **Iminostilbene. Carbamazepina** (Tegretol) este o substanță asemănătoare ca acțiune hidantoinelor, care s-a dovedit utilă și în tratamentul convulsiilor din stările febrile ale copiilor, în sindroamele bipolare, în durerea neuropată și în nevralgia de trigemen. Nu este lipsită de efecte secundare: diplopie, vedere tulbure, amețeală, tulburări digestive, ataxie.

7. **Sulfamide inhibitoare ale anhidrazei carbonice** – acetazolamida și sultiamul.

Acetazolamida (Ederen) este o sulfamidă heterociclică, eficace în micul rău epileptic; dezvoltă rapid toleranța; acționează prin inhibarea anhidrazei carbonice la nivelul celulelor gliale, cu acumulare de CO_2 și micșorarea refluxului neuronal de ioni de sodiu.

Sultiamul este un preparat cu o structură asemănătoare sulfamidelor, care și-a dovedit utilitatea atât în crizele majore, cât și în echivalențe. Este un inhibitor de anhidrază carbonică; se folosește în combinație cu alte droguri antiepileptice, cărora le frânează metabolizarea (crește efectul antiepileptic, dar și cel toxic).

8. **Benzodiazepine. Diazepamul** (Valium) administrat i.v. (status epilepticus), este **agentul de elecție** pentru întreruperea crizei epileptice (80-90% din cazuri). Este necesar echipament pentru respirație asistată. Crizele pot reveni după 30-60 minute. Este, de asemenea, util în formele de epilepsie infantilă (mioclonie, absențe). Acțiunea se exercită la nivelul situsului benzodiazepinic de pe receptorul GABA. Din acest grup, se mai utilizează **clonazepamul, clorazepatul** și **lorazepamul**. Administrarea lor este limitată de sedare și dezvoltarea fenomenului de toleranță în aproximativ 6 luni.

Antiepilepticele și sarcina

Copiii născuți din mame care au primit medicație anticonvulsivantă în primele luni de sarcină prezintă de 2–3 ori mai multe malformații (în special, fenitoina, fenobarbitalul și acidul valproic). Totuși, mai mult de 90% din mamele tratate cu medicamente antiepileptice nasc copii normali. Nu se recomandă oprirea medicației antiepileptice pe timpul sarcinii, dar se recomandă reducerea la minimum a dozajului, mai ales în primul trimestru și, eventual, schimbarea (gradată!) cu un anticonvulsivant mai puțin incriminat înainte de concepție.

Scanned with OKEN Scanner

10.5. MIORELAXANTE CENTRALE

Miorelaxantele sunt substanţe farmacologic active cu proprietatea de a relaxa musculatura scheletică spastică.

Benzodiazepinele folosite ca miorelaxante

BZD facilitează acţiunea GABA la nivelul SNC. **Diazepamul** este principala BZD folosită ca miorelaxant. Aparent acţionează la nivelul tuturor sinapselor $GABA_A$, însă localizarea acţiunii miorelaxante este cel puţin parţial şi la nivel spinal.

Diazepamul poate fi indicat la pacienţi cu spasm al musculaturii striate de aproape orice origine.

Clorzoxazona şi substanţele farmacologic asemănătoare

Sunt o categorie de substanţe care produc scăderea tonusului muşchilor scheletici, prin deprimarea neuronilor intermediari spinali şi mezencefalici. Au mai fost numite substanţe pseudocurarizante.

Dintre substanţele mai întrebuinţate, amintim **clorzoxazona, mefenezina, clormezanona şi carisoprodolul.**

Acţiuni farmacodinamice

Preparatele din acest grup reduc activitatea motorie spontană, dau o paralizie flască ascendentă trecătoare, produc ataxie, iar la doze mari determină paralizia muşchilor respiratori şi moartea. Sunt înzestrate şi cu proprietăţi sedative şi analgezice. Acţiunea lor se exercită asupra neuronilor intermediari din măduvă, unde determină reducerea reflexelor polisinaptice, cu păstrarea celor monosinaptice. Substanţa reticulată este deprimată, de asemenea, şi, deci, şi influenţa ei facilitatoare şi inhibitoare asupra reflexelor şi asupra neuronilor care răspund de tonusul muscular.

Indicaţii

Substanţele de mai sus pot fi întrebuinţate ca anticonvulsivante în intoxicaţiile cu stricnină, prin excitarea neuronilor moderatori Renshaw. Aceste substanţe şi-au găsit utilizarea în tratamentul spasmelor musculare acute, al mialgiilor, al hipertoniilor musculare în contracturi şi în tetanos.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte secundare

Ca efecte secundare, sunt menţionate somnolenţă, tulburări vizuale, vertije, erupţii cutanate şi tulburări digestive. Trebuie administrate cu extremă prudenţă la conducătorii auto.

Mefenezina determină şi depigmentarea părului.

Baclofenul

Baclofenul este un agonist al receptorilor $GABA_B$. Acţionează printr-o hiperpolarizare membranară, probabil prin creşterea conductanţei pentru potasiu.

Se utilizează în paraplegia spastică, ca miotonolitic.

Efecte adverse: vertije, somnolenţă; toleranţa parţială se poate instala după câteva luni de tratament.

10.6. ANTIPARKINSONIENE

Activitatea musculaturii striate este modulată de sistemul extrapiramidal. În condiţii normale dopamina eliberată de neuronii dopaminergici cu origine în substanţa neagră inhibă activitatea neuronilor GABAergici de la nivelul corpului striat, cu scăderea eliberării GABA, care este un neurotransmiţător inhibitor. În condiţii normale talamusul asigură un flux excitator asupra cortexului. Neuronii GABAergici din striat modulează activitatea talamusului. Astfel, efectul net al stimulării acestei căi dopaminergice este stimularea influxului excitator al talamusului asupra scoarţei cerebrale.

Un grup important de neuroni striaţi sunt neuronii intercalari care folosesc ca neurotransmiţător acetilcolina (ACh). În condiţii normale eliberarea de ACh din striat este inhibată de dopamină.

Boala Parkinson este o afecţiune neurologică asociată cu o distrugere a neuronilor dopaminergici ce fac legătura între substanţa neagră şi corpul striat, şi care participă la controlul activităţii motorii extrapiramidale.

În condiţiile lipsei de dopamină apare hiperactivitatea neuronilor colinergici, cu creşterea activităţii neuronilor GABAergici din striat, cu acţiune inhibitorie asupra talamusului şi cu scăderea influxului excitator al talamusului către cortex. Toate aceste modificări conduc la manifestările caracteristice ale bolii Parkinson.

Scanned with OKEN Scanner

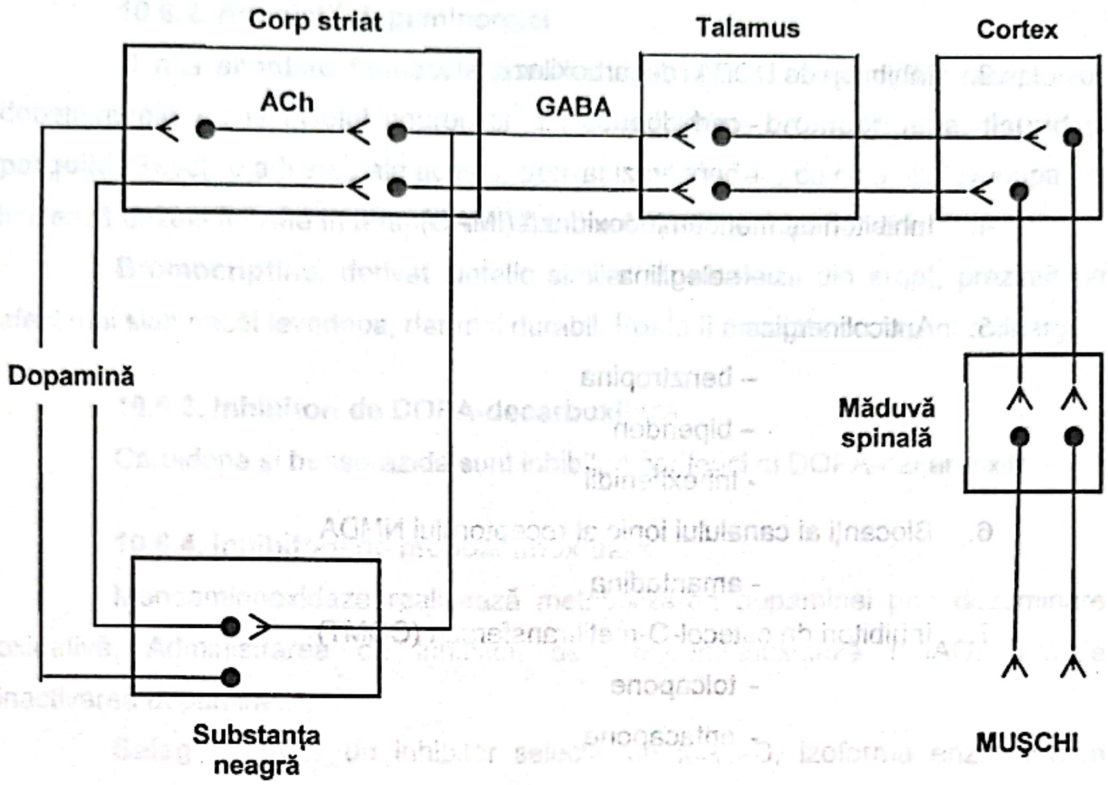


Figura 10.2. Schema simplificată a organizării neuronilor motori extrapiramidali implicați în boala Parkinson.

Maladia se manifestă în principal prin rigiditate musculară, lentoarea mișcărilor (akinezie, bradikinezie), tremor și hipersalivație.

Medicația utilizată în această afecțiune încearcă să compenseze carența de dopamină sau să modereze activitatea colinergică.

Medicația antiparkinsoniană

1. Medicație de substituție
   - levodopa (l-DOPA)
2. Agoniști dopaminergici
   - bromocriptina
   - lisurid
   - pergolid

Scanned with OKEN Scanner

3. Inhibitori de DOPA- decarboxilază
   - carbidopa
   - benserazida
4. Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO)
   – selegilina
5. Anticolinergice
   – benztropina
   – biperiden
   - trihexifenidil
6. Blocanţi ai canalului ionic al receptorului NMDA
   - amantadina
7. Inhibitori de catecol-O-metiltransferază (COMT)
   - tolcapone
   - entacapone

10.6.1. Levodopa

Deficitul în dopamină nu poate fi înlăturat prin administrarea de dopamină deoarece aceasta nu trece aceasta nu trece bariera hematoencefalică. De aceea se foloseşte levodopa, un precursor ce trece această barieră, fiind apoi transformat cu ajutorul DOPA-decarboxilazei în dopamină. Aceasta enzimă există însă şi în afara SNC şi prezenţa dopaminei în periferie determină efecte adverse ca tahicardie, aritmii, hipotensiune. Pentru a preveni aceste efecte se asociază la levodopa inhibitori de DOPA-decarboxilază (care nu trec bariera hemato-encefalică) cum sunt **carbidopa şi benserazida**.

Reacţiile adverse acute care pot apare la administrarea de levodopa sunt: greţuri, anorexie, hipotensiunea în special posturală, modificări comportamentale (insomnii, anxietate, depresie, confuzie, halucinaţii, tulburări de personalitate).

Se pot manifesta şi o serie de efecte adverse cu instalare lentă: diskinezie şi fluctuaţii rapide ale stării clinice (prin fluctuaţii ale concentraţiei plasmatice de levodopa).

Scanned with OKEN Scanner

10.6.2. Agoniştii dopaminergici

O altă abordare farmacoterapeutică este utilizarea agoniştilor receptorilor dopaminergici de la nivelul neuronilor din corpul striat- **bromocriptina, lisurid** şi **pergolid**. Reacţiile adverse ale acestor derivaţi sunt similare cu cele ale levodopa , şi limitează dozele folosite în terapie: vomă, tulburări psihice, hiperkinezie.

Bromocriptina, derivat sintetic similar cu alcaloizii din ergot, prezintă un efect mai slab decât levodopa, dar mai durabil. Poate fi asociată cu un anticolinergic.

10.6.3. Inhibitori de DOPA-decarboxilază

Carbidopa şi benserazida sunt inhibitori periferici ai DOPA-decarboxilazei.

10.6.4. Inhibitorii de monoaminoxidază

Monoaminooxidaza realizează metabolizarea dopaminei prin dezaminare oxidativă. Administrarea de inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) întârzie inactivarea dopaminei.

Selegilina este un inhibitor selectiv de MAO-B, izoforma enzimei care predomină în regiunile SNC cu conţinut crescut de dopamină. Este un antiparkinsonian cu eficacitate moderată şi se foloseşte ca adjuvant în terapia cu levodopa. Selegilina nu provoacă efecte adverse prin ea însăşi, însă în asociere cu levodopa creşte frecvenţa reacţiilor adverse la aceasta: insomnie, diskinezii, greaţă, hipotensiune ortostatică.

10.6.5. Antagoniştii colinergici

Antagoniştii colinergici (antagonişti ai receptorilor muscarinici) – **benztropina, biperiden, trihexifenidil,** moderează excesul relativ al activităţii colinerginergice influenţând în special tremorul. Dau însă reacţii adverse de tip atropinic.

10.6.6. Blocanţi ai canalului ionic al receptorului NMDA

Amantadina a fost introdusă iniţial ca antiviral şi accidental s-a constatat utilitatea sa ca antiparkinsonian. S-au propus mai multe variante pentru mecanismul de acţiune al acestui medicament în boala Parkinson. S-a constatat o creştere a eliberării şi/sau o scădere a recaptării de dopamină. Recent s-a constatat că amantadina acţionează la nivelul receptorilor NMDA, ceea ce ar putea explica în parte efectele sale terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

10.6.7. Inhibitori de catecol-O-metiltransferază

Inhibitorii selectivi de catecol-O-metiltransferază (COMT) sunt o categorie de substanţe recent introduse în terapie – **tolcapone şi entacapone.**

Administrarea concomitentă a levodopa cu inhibitori periferici de DOPA-decarboxilază în scopul evitării generării de dopamină în periferie (cu toate efectele adverse aferente) este urmată de activarea compensatorie a altor căi de metabolizare a levodopa, în special calea COMT. Fenomenul este asociat cu un răspuns terapeutic slab la levodopa, de aceea s-a optat pentru asocierea în terapie şi a unor inhibitori selectivi de COMT, având ca rezultat diminuarea metabolizării periferice a levodopa cu prelungirea efectului.

Deoarece nici unul dintre aceşti agenţi nu vindecă boala ci doar îi încetineşte evoluţia; se recomandă utilizarea în asociere a levodopa cu inhibtori de dopadecarboxilază şi anticolinergice în stadiile avansate.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11
MEDICAȚIA SFEREI PSIHICE

Această terapie cuprinde substanțe psihoactive, care influențează comportamentul individual. Multe dintre ele şi-au dovedit utilitatea reală în tratamentul unor afecțiuni psihice sau neurologice.

Nomenclatură şi clasificare

Dintre numeroasele clasificări utilizate şi care folosesc o terminologie care adesea se pretează la confuzii, am ales clasificarea OMS actualizată. Substanțele psihoactive au fost împărțite în următoarele categorii:

Clasificarea psihotropelor

1. Neuroleptice

- Fenotiazine: **generația I:** clorpromazina;
  generația a II- a: tioridazina;
  generația a III- a: flufenazina.

Scanned with OKEN Scanner

- Butirofenone: droperidol;
  haloperidol;
  benzperidol.
- Difenilbutilpiperidine: fluspirilen, pimozid.
- Benzamide: sulpirid;
- Tioxantene: clopentixol, clorprotixen, flupentixol, tiotixen;
- Derivaţi indolici: oxipertina;
- Derivaţi atipici: pimozid, clozapina, olanzapina, risperidona, sertindol.

2.Antimaniacale:

- litiul
- unele anticonvulsivante (ex. carbamazepina)

3. Anxiolitice sedative

- Benzodiazepine: diazepam;
- Difenilmetani: hidroxizin;
- Propandiolcarbamaţi: meprobamat;
- Azapirone: buspirona;
- Agonişti non-benzodiazepinici ai receptorului BZD: zolpidem.

4. Antidepresive

- Triciclice: **generaţia I:** amitriptilina;
  generaţia a II-a: maprotilina;
  generaţia a III-a: viloxazina.
- Inhibitori de MAO: tranilcipromina, fenelezina, selegilina;
- Inhibitori ai recaptării serotoninei: fluoxetin, paroxetin, sertralin, venlafaxin;
- Antidepresive atipice: trazodon, nefazodon, mirtazapin, bupropion.

5. Psihostimulante

- Amfetamina
- Cafeina.

Scanned with OKEN Scanner

6. Psihodisleptice

- LSD_{25}
- Bufotenina;
- Psilocibina;
- Canabis: - marihuana, haşiş;
- Mescalina etc.

Experimentarea acestor substanţe este dificilă, datorită imposibilităţii de a crea modele experimentale.

11.1. NEUROLEPTICELE

Neurolepticele, numite şi tranchilizante majore, sunt substanţe care determină diminuarea stării de excitaţie, agitaţie şi agresivitate, cu instalarea unei indiferenţe psihomotorii. Sunt utilizate în schizofrenie şi alte psihoze.

Neurolepticele acţionează subcortical şi pot determina unele sindroame caracteristice, de tip extrapiramidal. Ele inhibă sau reduc fenomenele psihotice, acute şi cronice.

11.1.1. Derivaţii fenotiazinici

Dintre **derivaţii fenotiazinici** (clorpromazină, promazina, tioridazină, tioproperazină), cel mai bine studiat este **clorpromazina.** Aceasta posedă o serie de acţiuni centrale, cum sunt deprimarea activităţii psihomotorii, inhibarea unor centri bulbari (centrii termoreglării, vomei, cardiovascular, respirator), deprimarea formaţiunii reticulate.

Substanţa nu influenţează funcţiile corticale şi nici nu este hipnotică, dar potenţează acţiunea hipnoticelor. La nivelul sistemului nervos vegetativ, are calităţi alfa adrenolitice - scăzând tensiunea arterială, spasmolitice, antihistaminice şi antiserotoninice. Substanţa mai prezintă proprietăţi coronaro-dilatatoare, antifibrilante, hipotensive şi de stimulare a secreţiei de prolactină, însoţită de creşterea glandei mamare şi galactoree.

Mecanism de acţiune. Este incomplet elucidat, dar sunt date care atestă implicarea receptorilor dopaminergici (D_3-D_5) şi serotoninergici ($5HT_2$), implicare legată de acţiunea antipsihotică. Efectele periferice sau centrale, care nu au legătură

Scanned with OKEN Scanner

directă cu afecțiunile psihice (acțiuni anticolinergice, antiadrenergice, antihistaminice) se observă şi la indivizii sănătoşi psihic.

Indicațiile clinice ale fenotiazinelor sunt foarte numeroase şi cuprind sfera neuropsihiatrică (schizofrenie, stări confuzionale, delirium tremens), sfera chirurgicală (preanestezie, hipotensiune controlată, hibernația artificială, vărsăturile postoperatorii) şi sfera obstetricală (eclampsia gravidică şi durerile de naştere).

Contraindicațiile sunt date de hepatitele cronice, coma etilică şi barbiturică, glaucom, epilepsie, boala Parkinson.

Efectele secundare apărute în urma tratamentului cu fenotiazine sunt numeroase şi merg de la tulburări relativ uşor de suportat până la fenomene grave, cum sunt: agranulocitoză, trombocitopenie, sindroame de parkinsonism medicamentos, sindrom dischinetic sau opacifierea corneei. Fenotiazinele sunt hepatotoxice (prin hipersensibilizare), favorizând icterul colestatic.

La sugari, poate apărea apnee prin spasm glotic, bronhoplegie, meteorism abdominal, oligurie marcată cu retenție urinară. Pe cât posibil, nu se vor administra în primele 3 luni de viață.

11.1.2. Butirofenone

Din acest grup fac parte **haloperidolul** şi **droperidolul**, care sunt tranchilizante nesedative, antiemetice. Se administrează în neuroleptanalgezie, în asociere cu un analgezic de tipul fentanilului, în agitația psihomotorie şi în psihozele halucinatorii. Şi aceste preparate pot da fenomene de parkinsonism, hipotensiune ortostatică, tulburări digestive, distonii musculare şi hepatită toxică.

11.1.3. Tioxantene

Din acest grup fac parte **clorprotixenul** şi **clopentixolul**, care sunt preparate asemănătoare cu fenotiazinele, cu deosebire că în poziția de 10 atomul de azot a fost înlocuit cu un atom de carbon (nucleul fenotiazinic a fost înlocuit cu nucleul tioxantenic). Această schimbare a oferit avantajul unei mai bune toleranțe biologice, în comparație cu fenotiazinele.

Sunt neuroleptice intense, rapide, durabile, care au avantajul că după un tratament prelungit dau mult mai rar fenomene de pakinsonism. Sunt indicate în tratamentul instabilității motorii la copii, a nevrozelor, a tulburărilor de comportament, în schizofrenie, în psihoze depresive şi paranoide.

Scanned with OKEN Scanner

11.1.4. Difenilbutilpiperidine

Difenilbutilpiperidinele - **fluspirilen, pimozid,** sunt neuroleptice puternice, cu o durată lungă de acțiune. Pimozidul este în general bine suportat, frecvența tulburărilor motorii extrapiramidale fiind relativ redusă.

11.1.5. Derivații atipici

Studiile pentru descoperirea unor agenți antipsihotici cu reacții adverse scăzute a condus la realizarea de neuroleptice cu risc redus de fenomene neurologice extrapiramidale – derivații atipici.

Clozapina şi substanțele înrudite interacționează atât cu receptorii dopaminergici, cât şi cu variați alți receptori – serotoninergici, adrenergici, muscarinici, histaminici. Este eficientă la pacienți care răspund slab la neurolepticele tipice.

Risperidona prezintă activitate antiserotoninergică, antidopaminergică şi antihistaminică. Reacțiile adverse importante includ simptome extrapiramidale şi hiperprolactinemia. Totuşi, simptomele extrapiramidale sunt foarte limitate la doze zilnice mici.

11.2. ANTIMANIACALE

Litiul. Administrat sub formă de carbonat sau acetat, exercită acțiuni psihoactive după câteva zile de tratament. Se pare că acționează înlocuind potasiul la anumite nivele. S-a dovedit util în psihozele maniacale şi unele psihoze ciclice după un tratament de 6-12 luni. În timpul tratamentului, se pot constata efecte secundare, cum ar fi: grețuri, tremurături, anorexie, ataxie, coree, convulsii, comă. Preparatul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepato-renală, ca şi în sarcină.

Scanned with OKEN Scanner

11.3. ANXIOLITICE - SEDATIVE

Substanţele din această categorie, numite şi tranchilizante minore, au proprietatea de a îndepărta anxietatea şi de a diminua tensiunea emoţională. Unele dintre ele prezintă şi slabe efecte relaxante musculare. Pot da obişnuinţă şi, uneori, chiar sindroame de abstinenţă la întreruperea tratamentului.

11.3.1. Benzodiazepinele

Din această categorie sunt folosite pe scară largă diazepamul (Valium), clordiazepoxidul (Napoton), şi nitrazepamul. Diazepamul este mai eficient decât clordiazepoxidul, dar prezintă dezavantajul că determină somnolenţă.

Preparatele din acest grup se absorb rapid per os sau parenteral, se metabolizează lent la nivel hepatic şi se elimină, de asemenea, lent prin urină şi fecale. Substanţele acţionează la nivelul sistemului limbic, pe care îl deprimă. Sunt utilizate în stări de labilitate emoţională, timiditate, anxietate, nevroze anxioase, pentru corectarea tulburărilor de caracter ale epilepticilor, în formele psihonevrotice de schizofrenie, faza neurogenă a hipertensiunii, ulcer duodenal, colită spastică şi pentru tratamentul stărilor de contractură musculară.

Ca efecte secundare, se citează somnolenţă, ameţeli, erupţii cutanate, tulburări de potenţă şi libido, reducerea toleranţei la alcool. Diazepamul se administrează în mod excepţional la copii, în aceste cazuri doza fiind de 10 mg/zi.

Somnolenţa constituie un inconvenient pentru tratamentul ambulator. Substanţele din acest grup sunt contraindicate persoanelor care necesită o perfectă coordonare motorie (conducători auto, strungari etc.).

Principalele benzodiazepine sunt prezentate sintetic în tabelul 11.1.

Tabelul 11.1. Clasificarea benzodoazepinelor în funcţie de durata de acţiune

Benzodiazepine	$T_{1/2}$	Durata de acţiune
-midazolam -triazolam	5 ore	durată scurtă de acţiune
-alprazolam -clonazepam -lorazepam -oxazepam	5 – 24 ore	durată medie de acţiune
-diazepam -flurazepam	peste 24 ore	durată lungă de acţiune

Scanned with OKEN Scanner

11.3.2. Difenilmetani

Un preparat reprezentativ pentru acest grup este **hidroxizinul** (Atarax), care are proprietăți anxiolitice, la care se adaugă proprietăți antihistaminice și antispastice. Este utilizat în instabilitatea psihomotorie, nevrozele infantile anxioase, tulburări de comportament pe fond encefalopat, psihoastenie. Beneficiază de tratamentul cu această substanță și colitele spastice, ulcerul gastro-duodenal, urticariile, rinitele vasomotorii și chiar astmul bronșic.

Efectele secundare constau în uscăciunea mucoaselor, somnolență și hipotensiune. La copiii până la 5 ani, doza este de 10-30 mg/zi, iar peste 5 ani 20-80 mg/zi.

11.3.3. Propandioli

Cel mai utilizat preparat din acest grup este **meprobamatul**, substanță care acționează influențând transmisia sinaptică talamo-limbică și talamo-corticală. Preparatul are efecte tranchilizante, miorelaxante, sedative.

Se folosește în tratamentul hiperemotivității la copii, a irascibilității, în logonevroze și pentru controlul ticurilor. Beneficiază de tratamentul cu mebrobamat și nevrozele anxioase și depresive. Și în cazul tratamentului cu această substanță este interzisă munca pentru prestarea căreia se cere precizie, finețe și concentrare.

Dintre efectele adverse, se citează somnolența diurnă, tulburări digestive, alergii și uneori dependență de drog. Meprobamatul este unul dintre medicamentele la care se produc cel mai frecvent intoxicații la copiii care folosesc accidental tranchilizantele părinților. Utilizarea sa a scăzut odată cu dezvoltarea benzodiazepinelor.

11.3.4. Azapirone azaspirodecandione

Buspirona are acțiuni anxiolitice și sedative. Acționează ca și agonist parțial cu selectivitate pentru receptorii $5HT_{1A}$. Nu determină toleranță sau dependență.

11.3.5. Agoniști non-benzodiazepinici ai receptorului benzodiazepinic

Zolpidemul este un derivat imidazopirinic care acționează la nivelul receptorului benzodiazepinic. Efectele sale sunt asemănătoarele cu ale derivaților benzodiazepinici însă efectele sale anticonvulsivante sunt foarte slabe. Utilizat ca și

Scanned with OKEN Scanner

hipnotic prezintă avantajul de a nu modifica stadiile somnului. Prezintă efecte anxiolitice şi sedative puternice.

11.4. ANTIDEPRESIVE

Preparatele din acest grup sunt numite şi timo-analeptice, datorită capacităţii lor de a stimula procesele psihice şi mentale. Sunt utile în stările psihotice depresive de tipul melancoliei. Nu influenţează indivizii sănătoşi. Se împart în câteva categorii mari, după cum urmează:

11.4.1. Triciclice

Din această grupă fac parte **imipramina, amitriptilina, maprotilina, nortriptilina** şi **amoxapina**. Mecanismul de acţiune constă în inhibarea cu grade de specificitate variate a recaptării de noradrenalină şi serotonină.

Eficacitatea tratamentului cu aceste substanţe se evidenţiază după două săptămâni de tratament, când pacienţii trataţi manifestă din nou interes pentru viaţă şi activitate. Substanţele sunt puternic antidepresive şi moderat anxiolitice. Sunt utilizate în stările nevrotice depresive (tratament 1-2 ani), în faza depresivă din psihoza maniaco-depresivă şi în unele tipuri de schizofrenie. În farmacocinetica preparatelor se remarcă faptul că prezintă o acumulare selectivă la nivelul creierului. Sarcina constituie o contraindicaţie pentru antidepresivele triciclice. Efectele adverse sunt de natură *psihică* (inversiunea dispoziţiei, bufeuri delirante) şi *neurologică* (tremurături ale mâinilor şi limbii, crize convulsive, hiperreflectivitate ostiotendinoasă).

11.4.2. Inhibitorii MAO

Mecanismul de acţiune constă în blocarea unei căi majore de degradare a aminelor neurotransmiţătoare (serotonină, catecolamine).

Utilizarea în sfera psihiatrică a inhibitorilor de monoaminoxidaze (IMAO) a condus la observarea unor fenomene utile, şi anume: o senzaţie de comfort psihic, de creştere a energiei, de dispariţie a oboselii, de creştere a apetitului, însoţită de creşterea în greutate. Preparatele din acest grup - **fenelezina, tranilcipromina**, combat durerea morală, stimulând elanul vital, fapt pentru care sunt utilizate în stări depresive de diferite tipuri. Preparatele din acest grup mai au proprietatea de a

Scanned with OKEN Scanner

inhiba biosinteza catecolaminelor şi de a deprima joncţiunea mioneurală în timp ce stimulează substanţa reticulată şi hipotalamusul. Li se mai recunosc proprietăţi antihipertensive, coronaro-dilatatoare şi antianginoase, fapt care le face utile în tratamentul anginei pectorale şi al tensiunii arteriale.

Ca efecte secundare, se citează *tulburări neurologice* (excitaţie psihomotorie, polinevrite), *tulburări cardiovasculare* (bradicardie, hipotensiune ortostatică) şi în asociere cu brânzeturile fermentate (care conţin tiramină) posibilitatea apariţiei unor crize paroxistice letale de hipertensiune arterială, *tulburări digestive şi genitourinare* (tulburări de micţiune, întârzierea ejaculării, impotenţă, frigiditate). Se mai citează rareori efecte secundare hematologice şi în sfera dermatologică.

c. Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

Fluoxetinul este capul de serie. **Paroxetinul şi sertralinul** prezintă un timp de înjumătăţire mai redus.

Indicaţia de elecţie o constituie tulburările obsesiv-complusive, dar şi bulimia nervoasă şi tulburările dismorfice corporale.

Efectele adverse sunt mult mai reduse comparativ cu antidepresivele triciclice; spre deosebire de acestea, nu determină sedare. De aceea sunt bine tolerate de pacienţi în ciuda unor efecte adverse (de tip greţuri , tulburări de libidou, disfuncţii sexuale) care se pot manifesta.

d. Antidepresive atipice

Mecanismele de acţiune ale acestor substanţe sunt foarte complexe, motiv pentru care au fost denumite *atipice*: inhibitori ai recaptării serotoninei (trazodon, nefazodon), inhibitori ai recaptării noradrenalinei (nefazodon, venlafaxina, bupropion), antagonişti ai receptorilor 5HT (trazodon, nefazodon, mirtazapina, mianserin), antihistaminice (trazodon, mirtazapina), antiadrenergice (trazodon, mirtazapina).

Efectele adverse sunt în general mai reduse decât la antidepresivele clasice. Totuşi, se descrie un grad important de sedare la trazodon, mirtazapină şi nefazodon, iar trazodonul poate determina priapism la bărbaţi (probabil datorită acţiunii antiadrenergice). Bupropionul poate acţiona ca stimulant, determinând agitaţie, anorexie, insomnie.

Scanned with OKEN Scanner

11.5. PSIHOSTIMULANTE

Numite şi psihotonice, substanţele din această categorie se opun somnului şi oboselii, măresc activitatea şi randamentul intelectual, dau euforie, iritabilitate, uneori tulburări afective şi dependenţă.

11.5.1. Amfetamina

Substanţă utilizată în tratamentul narcolepsiei, a psihozelor alcoolice depresive şi în tratamentul cu deprimante, constituie capul de serie al acestui grup. Se mai adaugă ca indicaţie specială epilepsia la copii (pentru combaterea somnolenţei dată de drogurile anticonvulsivante) şi encefalopatile. Dintre preparatele înrudite, se citează **metamfetamina** şi **fenmetrazina**, utilizate în tratamentul obezităţii, deoarece îndepărtează senzaţia de foame. Informaţii suplimentare asupra acţiunilor amfetaminei, efedrinei şi cocainei se găsesc la capitolele farmacologiei SNV şi respectiv, anestezicelor locale. Înafara indicaţiilor medicale se utilizează sub control în profesiile care necesită atenţie şi concentrare (piloţi, unele categorii de poliţişti).

11.5.2. Cafeina

Cafeina este un alcaloid extras din *Coffea arabica* şi *Thea sinensis*. Este înzestrată cu proprietatea de a excita atât scoarţa, cât şi centrii bulbomedulari. Substanţa stimulează şi miocardul, dilată vasele splahnice şi este slab diuretică. Măreşte consumul de oxigen al sistemului nervos central şi miocardului. Creşte permeabilitatea vasculară, dilată vasele cerebrale şi exercită o acţiune de stimulare a secreţiei gastrice. Este antagonist al narcoticelor şi hipnoticelor. Acţionează la nivel subcelular inhibând fosfodiesteraza, enzima care are rol de transformare a AMP-ului ciclic în AMP.

Indicaţiile cafeinei sunt ca excitant cortical, în intoxicaţii, în şoc sau colaps de origine centrală, în migrene, maladii infecţioase acute. La copii se administrează mai ales pentru a potenţa analgezicele sau tratamentul cu barbiturice în epilepsie. Fenomenele secundare sunt destul de puţine şi constau în nervozitate, insomnie, palpitaţii, tremor, tahicardie, hipertonia musculaturii striate. La copii, se va administra cu prudenţă, din cauza posibilităţii de a da fenomene de hiperexcitabilitate nervoasă. Nu se administrează copiilor sub un an. Utilizarea sa este limitată, fiind folosită mai ales sub forma băuturilor stimulante.

Scanned with OKEN Scanner

11.6. PSIHODISLEPTICE

În această categorie sunt incluse substanțe care perturbă activitatea psihică, produc alterări ale personalității şi halucinații. Din această categorie fac parte substanțe care sunt antagonişti de serotonină - **psilocibină, LSD 25, bufotenina** ş.a., care, administrați, simulează schizofrenia. La început, se observă o stare de "risipire", deformarea percepțiilor senzoriale, depersonalizarea subiectului, neliniște, halucinații şi idei paranoice.

Tot din această categorie mai fac parte *Canabis indica* (haşiş şi marijuana), mescalina, fenciclidina, MDMA ("ecstasy"), utilizate în scopuri nemedicale, de obținere a unor „paradisuri artificiale". Cu toate acestea, plecând de la principiul activ din *Canabis* (tetrahidrocanabinolul) s-au realizat şi se află în studii clinice preparate cu acțiune puternic analgezică, indicate în formele terminale de cancer rezistente la alte analgezice.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 12
FARMACOLOGIA HORMONALĂ

Hormonii sunt substanţe elaborate, în general, de către glandele endocrine şi transportate pe cale sangvină la alte organe sau sisteme biologice, unde, prin acţiunea lor directă sau prin intermediul unor mesageri specifici, produc modificări cu răsunet general.

Hormonii se administrează în clinică în următoarele scopuri:

- Pentru stimularea unei glande hipofuncţionale (de exemplu, administrarea de ACTH pentru stimularea glandelor suprarenale);
- Pentru suplimentarea unui hormon secretat în cantitate insuficientă (de exemplu, administrarea tiroxinei în mixedem);
- Inhibarea producerii unui hormon al altei glande (de exemplu, inhibarea cu ACTH a producerii de cortizoni, în sindromul adrenogenital);
- Pentru neutralizarea efectelor în ţesuturi a altui hormon (de exemplu, combaterea cu testosteron a efectelor antianabolice ale hidrocortizonului);

Scanned with OKEN Scanner

- Pentru efectele farmacologice specifice ale hormonilor (de exemplu, utilizarea hidrocortizonului la combaterea fenomenelor inflamatorii);
- Pentru studii diagnostice (de exemplu, folosirea testosteronului pentru diagnosticarea climacteriului masculin);

Acțiunea hormonilor secretați de către glandele endocrine sau administrați ca urmare a unui tratament hormonal ridică, din punct de vedere al mecanismului intim, trei probleme fundamentale:

1. Cum recunoaşte celula informația chimică adusă de hormon?
2. Cum este această informație tradusă în celulă?
3. Care este natura şi secvența reacțiilor care transformă interacțiunea hormoni-celulă într-un răspuns biologic precis?

Specificitatea efectului reprezintă una dintre caracteristicile generale ale hormonilor. Această specificitate se manifestă la două nivele:

- în primul rând, hormonul influențează activitatea unui număr limitat de celule (**specificitatea celulară**);
- în al doilea rând, hormonul induce un răspuns specific în celulele "țintă", tradus prin contracție, secreție, producerea unui anume metabolit, etc. (**specificitatea de răspuns**)

Răspunsul la prima întrebare, referitoare la transmiterea informației chimice, este oferit de către existența receptorilor care au fost prezentați în partea generală.

Mecanismul de acțiune al hormonilor

În general, hormonii acționează prin trei mecanisme:

1. la nivel nuclear, controlează o parte din informația genetică;
2. la nivel citoplasmatic, pot acționa prin modificarea activității unor enzime reglatoare;
3. la nivel membranar, hormonii acționează modificând permeabilitatea pentru anumiți ioni, mecanism corelat cu cele anterioare.

Hormonii care fac parte din primul grup (steroizii derivați de colesterol şi unii hormoni peptidici), influențând diferențierea în celulele "țintă" cu apariția de noi proteine cu funcții specializate, au fost numiți **hormoni morfogenetici**. Efectele acestor hormoni se manifestă cu oarecare întârziere şi sunt de lungă durată.

Hormonii ce acționează prin al doilea mecanism influențează o funcție preexistentă în celula "țintă", afectând intensitatea desfăşurării acelei funcții. Efectul apare rapid şi este de durată scurtă.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste două moduri diferite de acțiune a hormonilor sunt asigurate parțial prin:

- enzime reglate alosteric, adică a căror activitate nu depinde numai de concentrația de substrat, dar, de asemenea, şi de cea a altui metabolit ("efector alosteric") care poate modifica activitatea enzimei prin fixare la locuri specifice (altele decât locurile catalitice).
- o a doua formă de control este exercitată la nivelul genei, unde produsul final metabolic reglează sinteza enzimelor ce catalizează reacțiile ce-l produc. Hormonii reacționează astfel inducând sinteza de noi proteine (de exemplu hormonii steroizi).

Pentru hormonii care acționează la nivel citoplasmatic, s-a pus problema mecanismului de translație, prin care se ajunge la modificarea activității unor sisteme enzimatice, traduse prin efecte vizibile la nivel de celulă, țesut, organism. S-a emis ipoteza că hormonii de tipul acesta ar acționa asupra unor agenți reglatori care, la rândul lor, afectând unul sau altul dintre sistemele enzimatice, ar fi responsabili de modificarea activității biologice a celulei.

Aceşti agenți, numiți "mesageri secunzi", au fost identificați ca fiind nucleotide ciclice (cAMP, cGMP), fosfoinozitolul, sistemul Ca-calmodulină, tirozinkinazele ş.a.).

12.1. HORMONII HIPOTALAMICI

Hormonii hipotalamici sunt substanțe care acționează asupra hipofizei anterioare, modulând eliberarea hormonilor tropi, sau care sunt secretate în hipotalamus şi transportate în hipofiza posterioară, unde sunt depozitate sau eliberate, în funcție de necesități.

Asupra hipofizei anterioare acționează:

- **hormonul eliberator de somatotrop** (40 AA, utilizat farmacologic în scopul diagnosticării absenței idiopatice a STH);
- **somatostatina (hormonul inhibitor al eliberării de STH)** (14 AA, se mai sintetizează şi în alte părți din creier şi în pancreas). Posedă cel puțin cinci izoforme de receptori tisulari. Inhibă nu numai secreția de STH, ci şi eliberarea de glucagon şi insulină, precum şi a altor peptide de la nivel digestiv. Se utilizează (i.v.) în

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul acromegaliei şi al tumorilor numite VIP-oame. A fost pus la punct şi un derivat sintetic - Octreotid (Sandostatin®), cu numai 8 AA.

- **Hormonul eliberator de gonadotropine (10 AA)** determină eliberarea de LH şi FSH. S-au realizat analogi, precum **gonadorelina acetat** (Zoladex®) şi **gonadrenalina clorhidrat** (Factrel®) utilizate pentru: inducerea ovulaţiei (administrare pulsatilă), creşterea spermatogenezei, tratamentul amenoreei primare hipotalamice, endometrioze, hipogonadism hipogonadotropic. S-au mai realizat derivaţi cu 9 AA - **leuprolid acetat** şi **histrelin**, utilizaţi în terapia cancerului avansat de prostată şi cu 10 AA – **nafarelin acetat**, utilizat în endometrioză şi pubertate precoce.
- **Factorul eliberator de prolactină (PRF).** În afară de peptidele endogene cu acest rol, se cunosc numeroşi agenţi farmacologici (antipsihotice, antidepresive, anxiolitice, hormoni), care stimulează secreţia de prolactină, unii dintre aceştia fiind folosiţi pentru stimularea lactaţiei.
- **Factorul inhibitor de prolactină (PIF)** pare a fi, după unii autori, dopamina. Se utilizează agonişti dopaminergici - bromocriptina, levodopa, în tratamentul amenoreei, galactoreei, al tumorilor secretante de prolactină şi în infertilitatea feminină secundară hiperprolactinemiei.
- **Hormonul eliberator de corticotropină (CRN)** (41 AA) este secretat şi în tractul digestiv şi este utilizat numai în scop diagnostic.
- **Hormonul eliberator de tirotropină (TRH-protirelină)** (3 AA) este utilizat în scop diagnostic.

12.2. HIPOFIZA

12.2.1. HIPOFIZA ANTERIOARĂ

Hipofiza anterioară este sediul de sinteză al mai multor hormoni cu structură proteică sau polipeptidică cu greutăţi moleculare mari, având în compoziţia lor pe lângă acizi aminaţi şi glucide. (unii dintre ei).

Scanned with OKEN Scanner

12.2.1.1. Hormonul adenocorticotrop

Hormonul adenocorticotrop (ACTH, corticotropina) este un hormon izolat în 1943, de către Li şi Sayers, din hipofiza de porc. Chimic, este un polipeptid ce conţine 39 de aminoacizi. S-a obţinut prin scindare parţială tetracosactidul - un fragment de asemenea activ care număra doar 23 de aminoacizi. Hormonul a fost obţinut şi sintetic (denumirea comercială Synacten sau Cosyntropin – 24 AA).

ACTH se caracterizează prin faptul că este un stimulator specific al zonelor fasciculată şi reticulată din cortexul suprarenal, care determină sinteza hormonilor glucosteroizi şi androgeni. De aici, se desprinde concluzia că, atunci când suprarenala este absolut insuficientă, tratamentul cu acest hormon este lipsit de efect.

Indicaţii

ACTH îşi găseşte utilizarea în:

- insuficienţa corticosuprarenaliană primară sau secundară;
- în scop diagnostic, pentru testarea capacităţii funcţionale a suprarenalei (scăderea eozinofilelor din sângele circulant, sub influenţa ACTH – proba Thorn).

Contraindicaţii

Există numeroase contraindicaţii ale tratamentului cu ACTH, printre acestea enumerându-se manifestările de hipercorticism, ateroscleroza, hipertensiunea arterială, boala ulceroasă, insuficienţa cardiacă şi renală, diabetul zaharat şi **sarcina în primele luni.**

Fenomenele secundare

Sunt aceleaşi ca şi la glucocorticoizi (unde sunt descrise pe larg), în plus, menţionându-se fenomene alergice şi pigmentarea pielii.

12.2.1.2. Hormonul de creştere

Numit şi somatotropină (STH), acest hormon este secretat de către celulele acidofile din hipofiza anterioară. Structura acestui hormon variază în funcţie de specia de la care este extras.

Hormonul uman are o greutate moleculară de 21.500Da şi conţine două lanţuri ce totalizează 188 de aminoacizi legaţi prin punţi S-S. S-a observat că nu

Scanned with OKEN Scanner

toată molecula este necesară pentru activitate şi s-au obţinut fragmente mai mici (16-18 aminoacizi) care s-au dovedit active.

Acţiuni hormonale

Hormonul somatotrop este necesar pentru creşterea întregului organism, manifestând o influenţă continuă la nivelul fiecărui aparat, unde îşi exercită acţiunea prin intermediul unor receptori membranari. STH determină sinteza în ficat, rinichi, dar şi în alte ţesuturi ale **somatomedinei**, moleculă prin intermediul căreia îşi exercită acţiunea specifică. Acţiunea sa primară este la nivelul cartilajului de creştere, unde hipersecreţia de hormoni produce, la copii, gigantismul, iar, la adulţi, acromegalia.

Numeroase şi importante sunt şi efectele metabolice ale acestui hormon, care:

- la nivelul metabolismului proteic, stimulează sinteza de proteine, sinteza de ADN, precum şi transportul aminoacizilor în celule;
- la nivelul metabolismului lipidic, hormonul stimulează lipaza în ţesutul adipos, creşte acizii graşi liberi din plasmă şi scade colesterolemia;
- la nivelul metabolismului glucidic, acţiunea este diferită, în funcţie de ritmul de administrare. Astfel, o doză unică injectată la om sau animal produce o scădere tranzitorie a glucozei sangvine, urmată de o creştere lentă a acizilor graşi liberi în plasmă. Injectate însă o perioadă îndelungată, preparatele hormonale de somatotropină au o acţiune diabetogenă, prin faptul că determină conversia acizilor graşi liberi în glucoză (stimulează gluconeogeneza), determină o creştere a glucogenolizei şi împiedică pătrunderea glucozei în celule. De asemenea, administrarea prelungită a acestui hormon duce la epuizarea secreţiei celulelor β din pancreas prin hiperstimularea sintezei de proinsulină. Fosfatazele alcaline sunt crescute în urma administrării hormonului.
- La nivelul metabolismului mineral, se observă, în urma acţiunii somatotropului, retenţia unor ioni importanţi, cum sunt calciu, sodiu, potasiu şi fosfor.

Metabolism

Somatotropul este secretat la om în cantitate de aproximativ 4 mg/zi, valori mai mari fiind eliberate în timpul somnului, în timpul efortului muscular sau în stările

Scanned with OKEN Scanner

de hipoglicemie. Nivelele sangvine cele mai înalte se întâlnesc la copiii foarte mici, pentru ca ele să descrească după 4 – 5 ani.

Utilizări clinice

Se utilizează pentru tratamentul nanismului hipofizar, la copii la care nu s-au osificat cartilajele de creştere. Se mai indică în sindromul Turner.

Preparate: Humatrope, Protropin.

12.2.1.3. Gonadotropinele

Hormonii hipofizari care reglează funcţiile ovarului şi ale testiculului sunt cunoscuţi sub numele de gonadotropine. Ei sunt: hormonul luteinizant (LH) şi hormonul foliculostimulant (FSH), glicoproteine care acţionează asupra unor receptori membranari cuplaţi cu sistemul adenilciclază – AMPc.

a) Hormonul luteinizant are o structură asemănătoare FSH şi tirotropinei.

Este secretat în cantităţi incostante, ceva mai mari în prima jumătate a ciclului. Stimulează celulele Leydig, din testicule determinând secreţia de testosteron. La femeie, determină secreţia de estrogeni şi progesteron de către corpul galben.

b) Hormonul foliculostimulant

Din punct de vedere chimic, este o glicoproteină compusă din două lanţuri polipeptidice cu greutatea moleculară de 32.000Da şi un conţinut de hidraţi de carbon de 18 %. FSH stimulează creşterea foliculului de Graaf şi secreţia de estrogen, iar la bărbat stimulează dezvoltarea spermatozoizilor.

În afară de aceste gonadotropine hipofizare, s-a putut izola, din urina umană post-menopauză sau din placentă, o substanţă cu proprietăţi asemănătoare. Aceasta a fost numită hormonul coriogonadotrop şi este secretat de celulele Langhans din vilozităţile coriale placentare. Acest hormon stimulează dezvoltarea aparatului genital masculin şi feminin, la bărbat accerelează secreţia de androgeni şi influenţează morfogeneza celulelor interstiţiale, iar la femeie prelungeşte faza luteală a ciclului menstrual şi măreşte excreţia de pregnandiol.

Indicaţiile acestor preparate - produsele Pergonal (hMG) şi Pregnyl (hCG) sunt: sindromul adipozogenital, infantilismul genital, pubertatea întârziată, insuficienţa ovariană de origine hipofizară, amenoreea, hipo- şi oligomenorea, meno- şi metroragiile funcţionale şi sterilitatea.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţiile pentru acest preparat sunt: pubertatea precoce, virilismul pilar, menopauza şi hipertensiunea arterială.

12.2.1.4. Hormonul tireotrop (TSH, tirotropina)

Din punct de vedere chimic, este o glicoproteină formată dintr-un lanţ polipeptidic (211 AA), cu diferite punţi disulfidice şi greutate moleculară de 25.000Da. A fost obţinut şi prin inginerie genetică.

Acţiuni hormonale

Tirotropina reglează cea mai mare parte din procesele care determină sinteza şi eliberarea tiroxinei şi triiodtironinei. Acest hormon intervine în metabolismul iodului, reglând în mod nemijlocit sinteza enzimelor necesare pentru formarea hormonului tiroidian şi, de asemenea, stimulând concentrarea iodului în glanda tiroidă. Are proprietatea de a stimula metabolismul oxidativ, proteoliza coloidului tiroidian, acumularea de glucoză şi aminoacizi de către glandă precum şi eliberarea de tireotrop. Se utilizează în clinică pentru stimularea funcţiei tiroidiene, constatându-se doar efecte secundare minime.

Indicaţii

Tirotropina se utilizează în tratamentul cancerului tiroidian cu metastaze (unde stimulează de asemenea captarea I^{131}) şi în scop diagnostic, în hipotiroidii.

Contraindicaţiile sunt constituite de către angina pectorală şi insuficienţa cardiacă.

Efecte secundare. Se citează aritmii, tahicardie, fibrilaţie atrială şi reacţii alergice.

12.2.2. HORMONII HIPOFIZEI POSTERIOARE

În hipofiza posterioară se găsesc doi hormoni secretaţi în nucleii supraoptici şi paraventriculari ai hipotalamusului –oxitocina şi hormonul antidiuretic, care ajung în hipofiză prin intermediul neuronilor tractului hipotalamohipofizar. Cercetările au stabilit că, deşi în proporţii diferite, ambii hormoni sunt secretaţi simultan. Din punct de vedere chimic, aceşti hormoni sunt nonapeptide şi au fost sintetizaţi artificial.

Scanned with OKEN Scanner

12.2.2.1.Oxitocina

Este un hormon cu acţiune electiv ocitocică, folosit pentru stimularea musculaturii netede a uterului, deci pentru declanşarea sau intensificarea travaliului. Se mai utilizează pentru oprirea hemoragiilor uterine şi pentru prevenirea hemoragiilor după operaţiile cezariene. Este contraindicată în disproporţiile cefalopelvine, în cazuri de suferinţă fetală evidentă, în placenta praevia.

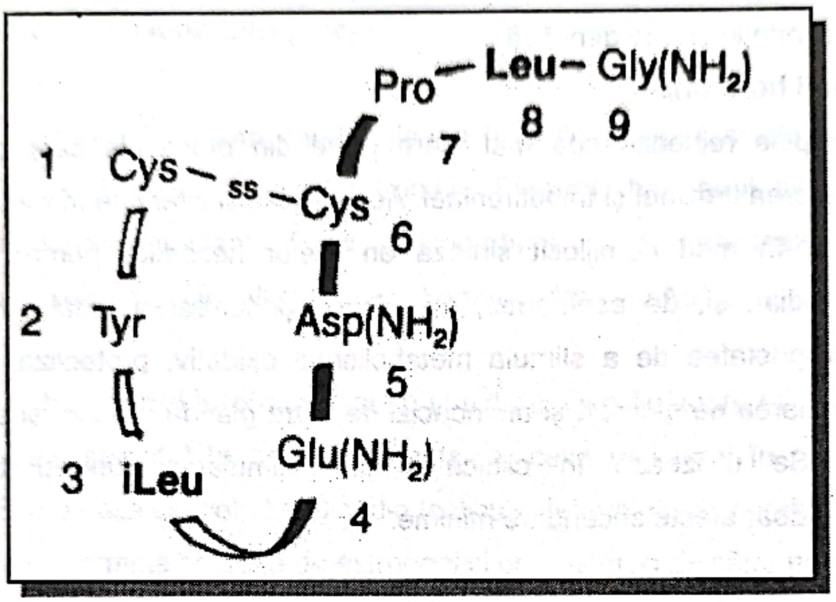


Figura 12.1. Oxitocina - secvenţa de aminoacizi

Posologie: Se administrează în perfuzie intravenoasă lentă cu soluţie glucozată izotonă.

Syntocinon este o oxitocină sintetică care are avantajul de a putea fi administrată la nivelul mucoasei bucale sub forma unor tablete, care conţin 100 U.I. S-a pus la punct şi un preparat spray pentru administrarea intranazală.

12.2.2.2. Hormonul antidiuretic (ADH; vasopresina)

Acest hormon este eliberat în funcţie de informaţiile date de concentraţia osmotică totală a lichidelor extracelulare. Hidratarea organismului produce încetinirea secreţiei hormonului antidiuretic şi sporirea diurezei. Acţiunea hormonului are loc prin intermediul unor receptori membranari (V_1 şi V_2) situaţi pe vase (V_1), cuplaţi cu sistemul inozitolic, sau în celulele tubului distal (V_2) cuplaţi cu sistemul adenilciclază-ciclic AMP.

Scanned with OKEN Scanner

Ca urmare a acțiunii acestui sistem se activează o proteină - aquaporina, care ulterior determină inserția canalelor pentru apă pe membrane și permite reabsorbția apei din tubii renali.

ADN determină sinteza hepatică a factorului VIII al coagulării.

Hormonul produce, de asemenea, vasoconstricție periferică, când este administrat în doze farmacologice (în mod fiziologic, nu se observă acest efect în organism).

Indicațiile administrării hormonului sunt, în primul rând, diabetul insipid, dar mai este utilizat și în atonia intestinală postoperatorie. Se va evita administrarea sa în insuficiența coronariană, epilepsie, sarcină după luna a cincea.

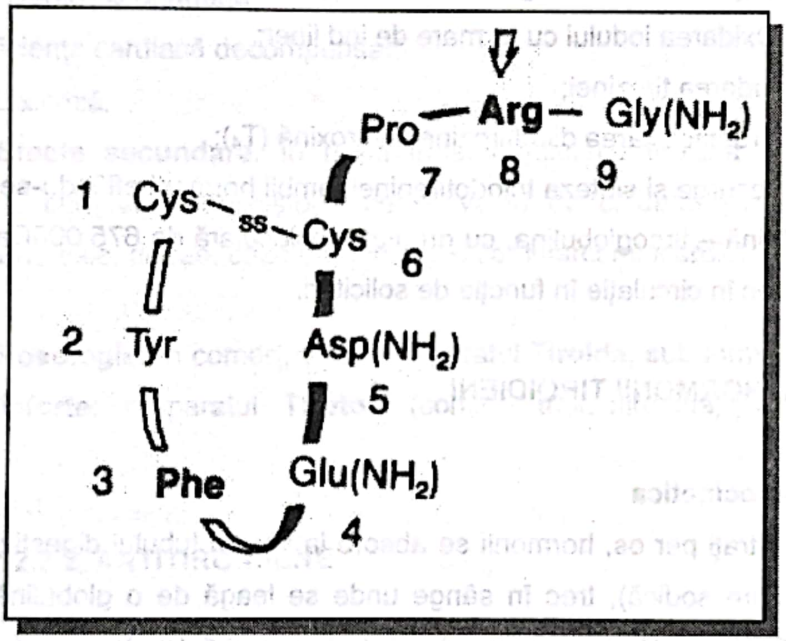


Figura 12.2. Vasopresina - secvența de aminoacizi

Preparate: **Pitressin®** - administrat parenteral, **Lypressin®** - care se administrează intranazal, **Desmopressin®** – intranazal sau parenteral.

Preparatul românesc - Retrohipofiza®, se prezintă sub formă de pulbere pentru prizare nazală. Se mai găsesc, de asemenea, preparate sub forma unor soluții apoase, pentru administrări intramusculare (vasopresina uleioasă).

Scanned with OKEN Scanner

12.2.3. LOBUL INTERMEDIAR

Lobul intermediar al hipofizei secretă un polipeptid, numit intermedină sau **hormon melanotrop**, care produce creşterea melanocitelor. Se administrează în albinism şi în retinita pigmentară.

12.3. TIROIDA

În tiroidă se sintetizează, în urma acţiunii hormonului tireotrop, doi hormoni: tiroxina şi triiodtironina. Sinteza tiroxinei se face în următoarele **etape**:

- Captarea de către glandă a iodului;
- Oxidarea iodului cu formare de iod liber;
- Iodarea tirozinei;
- Transformarea diiodtirozinei în tiroxină (T_4);

La fel decurge şi sinteza triiodotironinei, ambii hormoni aflându-se în glandă legaţi de o proteină – tireoglobulina, cu greutate moleculară de 675.000Da, din care se desprind şi trec în circulaţie în funcţie de solicitări.

12.3.1. HORMONII TIROIDIENI

Farmacocinetica

Administraţi per os, hormonii se absorb la nivelul tubului digestiv (mai bine sub formă de sare sodică), trec în sânge unde se leagă de o globulină specifică plasmatică TBG α_1 şi α_2 (T_4 în proporţie de 99%, T_3 numai 5-10%), de unde difuzează în toate ţesuturile şi celulele. Efectele apar după o perioadă de latenţă de 3-4 zile, acţiunea maximă observându-se după o săptămână de tratament. Sunt metabolizate prin deiodare şi conjugare.

Mecanism de acţiune

Hormonii tiroidieni acţionează deasupra unor receptori nucleari, determinând stimularea sintezei unor proteine specifice, printre care Na^+/K^+-ATPaza. Determină hidroliza ATP şi creşterea consumului de oxigen. Triiodtironina (T_3) este de 3-5 ori mai potent decât tiroxina (T_4).

Scanned with OKEN Scanner

Acțiuni farmacodinamice

Tiroxina, în urma administrării sale, declanşează o serie de efecte la nivelul diferitelor aparate, bazate în special pe activarea oxidărilor biologice, creşterea consumului de oxigen şi stimularea arderii periferice a glucozei, cu eliberarea de energie. Sunt influențate, de asemenea pozitiv, procesele de creştere şi maturare, procesele imunitare. În doze mari, tiroxina poate inhiba secreția de hormoni tireotropi şi inhibă glandele genitale.

Indicații

Indicațiile tratamentului cu hormoni tiroidieni sunt: insuficiența tiroidiană (hipotiroidie, mixedem), tulburări de creştere şi obezitatea cu hipotiroidie.

Contraindicații

- insuficiența coronariană
- insuficiența cardiacă decompensată
- tireotoxicoză.

Efecte secundare. În urma tratamentului cu tiroxină pot apare efecte secundare, cum sunt: nelinişte, ameteli, valuri de căldură, palpitații, tahicardie, dispnee, anorexie, diaree, crize de angor şi chiar infarct miocardic.

Posologie. În comerț, există preparatul **Tiroida,** sub formă de comprimate, şi **Tiroidoforte;** preparatul **Tiroton** (conține trioidotironină), **Levotiroxină** (L-Thyroxin).

12.3.2. ANTITIROIDIENE

În scopul inhibării sintezei hormonilor tiroidieni, se utilizează în terapeutică derivați heterociclici care conțin grupul tiocianat –N=C=S sau –N=C–S, apropiați ca structură de tiouree.

Farmacocinetica

Substanțele din acest grup, administrate per os, se absorb în proporție de 70–80%, difuzează bine în țesuturi şi se elimină pe cale renală în proporție de 50%, în 24 de ore.

Acțiune farmacodinamică

Antitiroidienele de sinteză acționează indiferent de cantitatea de iod şi nu împiedică eliberarea din tiroidă a hormonilor deja sintetizați. Ele acționează

Scanned with OKEN Scanner

împiedicând oxidarea ionilor de iod la iod atomic, fixarea iodului pe tirozină şi, ca o consecinţă, determină scăderea cantităţii de hormoni tiroidieni din circulaţie.

Acest din urmă fapt declanşează secreţia de tireotrop, care are drept consecinţă hipertrofia tiroidei fără formare de coloid. Pentru acest din urmă efect, aceste substanţe sunt considerate "guşogene" şi, pentru înlăturarea acestui inconvenient, se adaugă în preparatele comerciale o cantitate mică de tiroxină sau de iod.

Indicaţii

- în hipertiroidii – boala Basedow,
- în angina pectorală refractară la alte tratamente.

Contraindicaţii

- sarcină,
- alăptare,
- leucopenii.

Efecte secundare

În urma tratamentului cu antitiroidiene, sunt numeroase, şi cele mai frecvente sunt reacţii alergice cutanate, febră, cefalee, greaţă şi vărsături, diaree, icter mecanic, edeme, leucopenie şi agranulocitoză (semnalată la tiouracil). **Aceste preparate au şi acţiune teratogenă.**

Posologie:

- **Metiltiouracilul** (Alkiron) este un preparat care scade metabolismul bazal, hiperexcitabilitatea, transpiraţiile şi moderează tahicardia. La copil se adminisrează 2 mg/kg. Tratamentul se face cu supravegherea atentă a tabloului sangvin şi urmărind valorile metabolismului bazal. Efecte asemănătoare are **propiltiouracilul**;
- Methimazolul este o substanţă mai activă (de 10 ori mai activă decât metiltiouracilul);
- Iodurile, întrebuinţate sub formă de soluţie Lugol inhibă fixarea halogenului de către tiroidă, dacă realizează o iodemie mai mare de 150 gamma/ml. Se administrează împreună cu methimazol.

În boala Basedow rezistentă la antitiroidienele obişnuite şi inoperabilă, a fost încercată şi iodura de sodiu radioactivă (I^{131}) care, concentrându-se în glandă, produce efecte farmacologice utile (prin radiaţii β).

Scanned with OKEN Scanner

12.4. SUBSTANȚE IMPLICATE ÎN HOMEOSTAZIA CALCIULUI

12.4.1. CALCITONINA

Din punct de vedere chimic, este un polipeptid format din 32 de aminoacizi, secretat de către celulele C din tiroidă şi care a putut fi obținut şi sintetic. Acțiunea sa este antagonistă parathormonului, favorizând formarea osului nou şi eliminarea renală de calciu, fosfor şi potasiu. Calcitonina interacționează cu receptori specifici din celula osoasă, împiedicând reabsorbția calciului şi stimulând formarea osului nou. Utilizarea sa clinică vizează tratamentul osteoporozei, boala Paget, intoxicația cu vitamina D şi pentru acțiunea analgezică persistentă în cadrul durerilor osoase severe.

Preparate: calcitonină umană (Cibacalcin), calcitonina de somon (Calcimar). Se administrează parenteral sau ca spray nazal.

12.4.2. HORMONUL PARATIROIDIAN

Glandele paratiroide controlează metabolismul calciului şi fosforului cu ajutorul unui hormon: parathormonul – polipeptid format din 84 de aminoacizi cu o greutate moleculară de 8.600Da. Parathormonul acționează:

- la nivelul osului, producând demineralizarea acestuia prin mobilizarea calciului din os, şi determinând creşterea numărului osteoclastelor
- la nivelul intestinului, unde favorizează, împreună cu vitamina D_2, resorbția calciului
- la nivel renal, unde inhibă reabsorbția fosforului din sânge printr-un mecanism de feed-back, favorizând reabsorbția de calciu şi magneziu.

Administrat parenteral, hormonul atinge maximum de acțiune la 12 ore, efectul său dispărând după 24 de ore.

Este indicat în tratamentul tetaniei infantile, a spasmofiliei şi în hipoparatiroidismului postoperator. Ca efecte secundare, se citează posibilitatea depunerii de calciu în ficat, plămâni şi pereții arteriolelor.

Scanned with OKEN Scanner

12.4.3. HORMONUL DERIVAT DIN VITAMINA D

Acest hormon–vitamină provine din vitamina D_3 (colecalciferol), ca urmare a două hidroxilări succesive; una în ficat, la nivelul C_{25}, şi una în rinichi, la nivelul C_1. Produsul rezultat – hormonul-vitamină D [$1,25(OH)_2D_3$] (calcitriol) stimulează absorbţia calciului şi fosforului la nivel intestinal şi reabsorbţia lor la nivel renal, favorizând depunerea lor în os sub formă de hidroxiapatită.

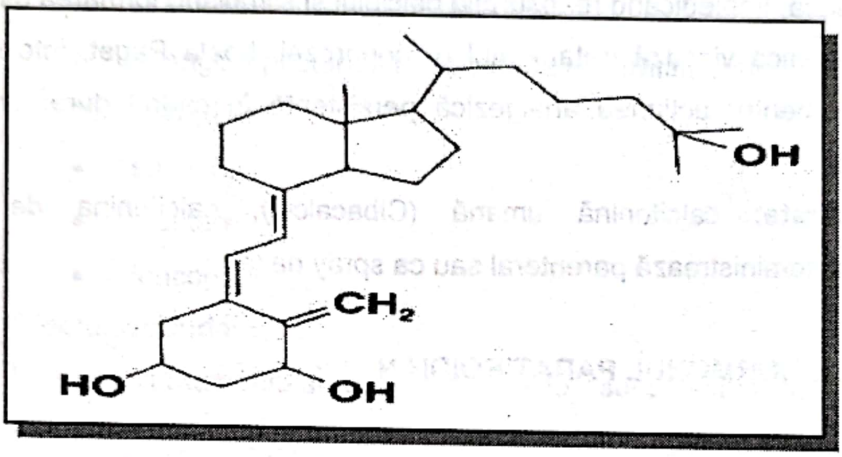


Figura 12.3. Calcitriol

Se utilizează ca terapie de substituţie.

Supradozarea determină hipercalcemie şi calcinoză (depuneri de calciu, mai ales în rinichi şi pe vase).

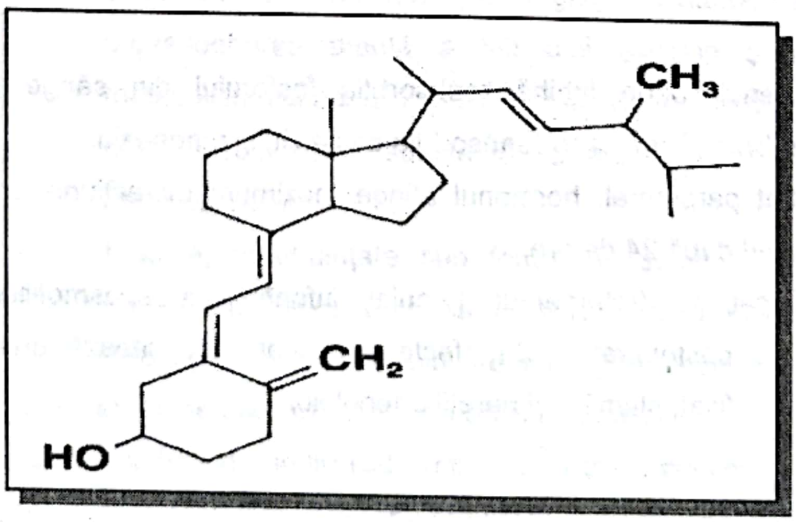


Figura 12.4. Vitamina D_2 (ergocalciferol)

Scanned with OKEN Scanner

În mod normal, vitamina D_3 se produce în piele, derivând de la colesterol, sub acțiunea razelor ultreviolete. Vitamina D_2 (**ergocalciferol**) provine din plante. S-a realizat şi un derivat 1,24 hidroxilat de vitamina D – **calcipotriene** utilizat topic pentru afecțiuni ale pielii (psoriazis).

Hormonul–vitamină $1,25(OH)D_3$, numit şi **calcitriol** este comercializat sub denumirile Rocaltrol® sau Calcijex®, putând fi administrat oral sau parental, în rahitism, hipoparatiroidism, malabsorbție sau osteoporoză.

Tot pentru tratamentul osteoporozei, se pot utiliza difosfații – analogi de pirofosfat, care reduc resorbția osului – etidronat (Didronel®) sau alendronat (Fosamax®). În boala Paget, este utilă plicamicina (mithramycin), un antibiotic citotoxic, care reduce reabsorbția osoasă, reducând acțiunea osteoclastelor.

12.5. CORTICOSTEROIZII

Aceşti hormoni au fost izolați de către Kendall (premiul Nobel), Reichstein şi colab.

12.5.1. Corticosteroizii

Clasificare

Cei 28 de hormoni steroizi izolați din corticala suprarenală se grupează în:

- **Mineralocorticoizi,** cu rol în metabolismul electrolitic (de exemplu, dezoxicorticosteronul şi aldosteronul)
- **Glucocorticoizi,** cu rol în catabolismul proteic (de exemplu, cortizonul, hidrocortizonul)
- **Androgeni** (androsteronul, adrenosteronul)

Mare parte din aceşti hormoni pot fi obținuți astăzi pe cale sintetică.

Mecanismul de acțiune

Există un ligand citoplasmatic pentru hormonii steroizi, pe care se fixează hormonii şi care pătrund apoi în nucleu, unde acționează asupra ADN (prin intermediul unui receptor nuclear), producând sinteza unor ARN mesageri specifici pentru anumite proteine.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiuni farmacodinamice

a) Administrarea de glucocorticoizi ca medicație de substituție sau pentru **efecte farmacologice proprii** se însoțește de următoarele *modificări metabolice*:

- Hiperglicemie, glicozurie, intensificarea gluconeogenezei din aminoacizi, intensificarea depozitării glicogenului și diminuarea utilizării glucozei;
- La nivelul metabolismului proteic, este stimulat catabolismul, crește excreția de sulf, azot și fosfor, este inhibată formarea anticorpilor și întârziată creșterea la copii (determină liza timusului);
- La nivelul metabolismului lipidic, se observă o creștere a colesterolului, precum și tendința depunerii de lipide în anumite zone (ceafă, față și spate), ceea ce dă pacientului un aspect caracteristic numit "ceafă de bizon";
- La nivelul metabolismului mineral, se remarcă creșterea eliminării de potasiu și fosfor, concomitent cu retenția de sodiu, clor și apă.

La nivelul sistemului nervos central, administrarea acestor hormoni se însoțește de apariția euforiei, nervozității și insomniei. **La copii, cortizonul și hidrocortizonul pot duce la apariția convulsiilor** (se tratează cu anticonvulsivante).

La nivelul sângelui, glucocorticoizii diminuă eozinofilele și inhibă țesutul limfatic din splină, timus și ganglionii limfatici. S-a observat, de asemenea, apariția leucocitozei polimorfonucleare, creșterea coagulabilității sangvine și a cantității de hemoglobină.

b) Acțiune antiinflamatoare. Aceasta se pune în evidență la doze farmacologice când se observă scăderea permeabilității capilare, diminuarea edemelor, scăderea febrei (prin inhibarea sintezei prostaglandinelor), normalizarea vitezei de sedimentare a hematiilor, reducerea durerii și a tumefacției. Reactivitatea țesutului conjuctiv este diminuată, glucocorticoizii împiedicând formarea țesutului de granulație și diviziunea fibroblaștilor. Reacția antigen-anticorp nu este influențată de tratamentul cu acești hormoni. Este inhibată producția de citokine IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α .

c) La nivelul aparatului genital se observă efecte virilizante, când este administrat femeilor, și o stimulare a activității androgene la bărbați. La nivelul

Scanned with OKEN Scanner

aparatului digestiv, glucocorticoizii cresc apetitul prin stimularea secreției gastrice, dar provoacă arsuri epigastrice şi favorizează redeschiderea ulcerelor cicatrizate.

Indicații

Glucocorticoizii se folosesc ca terapie de substituție în insuficiența suprarenală acută şi cronică şi în insuficiența hipofizară. Alte afecțiuni care beneficiază de tratamentul cu steroizi sunt:

- Boli infecțioase grave (alături de antibiotice);
- Boli dermatologice;
- Boli oculare;
- Reumatismul poliarticular acut;
- Colagenozele;
- Hepatitele cronice;
- Alergiile cutanate grave;
- Astmul bronşic;
- Şocul anafilactic;
- Rectocolita hemoragică;
- Leucemia acută;
- Limfogranulomatoza malignă;
- Anemiile hemolitice;
- Pentru stimularea producerii de surfactant şi accelerarea maturării pulmonare la prematuri.

Contraindicații

- diabetul zaharat
- insuficiența cardiacă şi renală
- boala ulceroasă
- osteoporoza
- sarcina.

Efectele secundare

Ca efect secundar benefic se citează o uşoară euforie.

Ca reacții adverse, cele mai frecvente sunt retenția de sodiu, edemele, facies în lună plină, hipokaliemie, creşterea tensiunii arteriale şi oculare, cataracte,

Scanned with OKEN Scanner

tulburări digestive, apariţii de ulcere, perforaţii gastrice sau intestinale, inhibiţia funcţiilor genitale (consecinţă a acţiunii de inhibare la nivel hipofizar). De asemenea, se mai poate instala osteoporoza, urmată de fracturi, litiaze renale, **iar la mamele tratate în ultimele luni de sarcină cu glucocorticoizi, se observă fenomene de hipercorticism la noul născut. Tratamente prelungite la copil întârzie creşterea în înălţime şi în greutate.**

Posologie:

Dintre preparatele mai frecvent folosite amintim

- **cortizon acetat** – suspensie apoasă injectabilă 25mg / ml;
- **hidrocortizon acetat** şi **hidrocortizon hemisuccinat** (pentru administrări în perfuzie, în tratamente de urgenţă);
- **prednisonul** sub forma de comprimate; **prednisolonul** sub formă de soluţie apoasă injectabilă;
- **betametazona, beclometazona, budesonid, flunisolid, flucatison** pentru administrare inhalatorie;
- **triamcinolon acetonid, fluocinolon acetonid** şi **fluometolon** utilizate în administrări locale sub formă de unguente , pomezi sau supozitoare;
- **aldosteronul** acţionează predominant la nivel renal, reglând balanţa hidroelectrolitică şi crescând reabsorbţia sodiului. **Aldosteronul** se administrează numai pe cale intramusculară, în boala Addison şi în unele forme de astenie.
- **fludrocortizonul** (Florinef®) este utilizat pentru terapia de substituţie de lungă durată.
- **dezoxicorticosteronul** (preparatul A.D.C. soluţie uleioasă injectabilă) este utilizat în insuficienţa corticosuprarenală acută şi cronică, şocul chirurgical şi în boala de iradiere

12.5.2. Inhibitori ai corticosteroidogenezei

Sunt situaţii în care, pentru a se evita suprarenalectomia, se administrează substanţe capabile să blocheze în mod selectiv hipersecreţia corticosuprarenală. Substanţele utilizate în acest scop sunt:

Scanned with OKEN Scanner

- **Mitotan** (o,p - DDD) LYSODREN® care determină atrofia selectivă a zonelor fasciculată şi reticulată, şi reduce nivelul de cortizol plasmatic. Este utilizat în carcinomul de suprarenală.
- **Aminoglutetimida** blochează trecerea colesterolului în pregnenolon, reducând producerea de aldosteron, cortizol şi androgeni. Este utilizată în carcinomul de suprarenală şi în hiperplazia corticosuprarenaliană congenitală.
- **Metapirona** blochează producerea de cortizol, inhibând activitatea enzimei de sinteză 11-hidroxilaza. Se utilizează mai ales în scop diagnostic.
- **Trilostan** – steroid sintetic care inhibă steroidogeneza. Este utilizat în hiperaldosteronism şi dă reacţii adverse digestive.
- **Ketoconazol** – antifungic care, la doze mari, inhibă enzimele implicate în steroidogeneză, la nivel suprarenalian şi gonadic. Este utilizat în terapia hirsutismului şi a sindromului Cushing.

12.6. HORMONII SEXUALI

12.6.1. HORMONII ESTROGENI

Se găsesc în glandele genitale, în suprarenală şi în placentă. În terapeutică se utilizează pe lângă hormonii naturali, şi produşi de semisinteză şi sinteză. Hormonii naturali sunt: **estrona** (foliculina), **estradiolul** (dihidrofoliculina) şi **estriolul**. Dintre derivaţii semisintetici, amintim **etinilestradiolul** (care are calitatea de a fi stabil digestiv), iar dintre derivaţii sintetici sunt utilizaţi **dietilstilbestrol**, **hexestrolul** şi **dienestrolul**.

Farmacocinetică

Estrogenii se absorb rapid, sunt metabolizaţi la nivel hepatic în mod diferenţiat (cei naturali în proporţie de 90%, cei sintetici 25%), suferă un proces de conjugare şi sunt eliminaţi prin bilă în proporţie de 50% (având şi un ciclu enterohepatic) şi prin urină. Estrogenii sintetici pot fi administraţi oral, topic, transdermal sau injectabil.

Scanned with OKEN Scanner

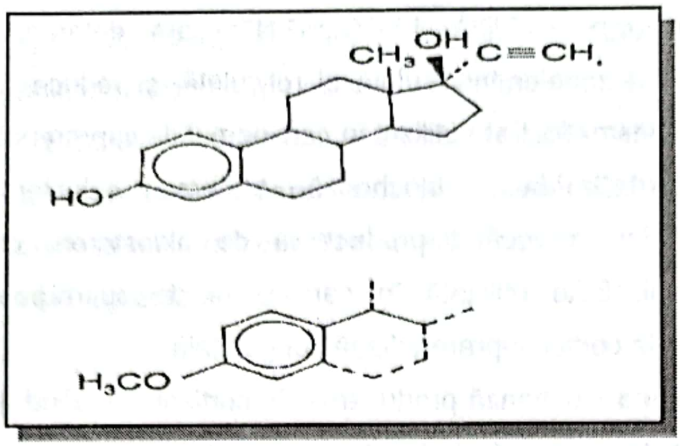


Figura 12.5. Formula chimică pentru etinilestradiol (sus) şi mestranol (jos)

Mecanism de acţiune

Estrogenii se leagă de un receptor intranuclear şi apoi interacţionează cu ADN-ul, determinând sinteza de ARNm şi, implicit, de proteine specifice în ţesutul ţintă.

Acţiuni farmacodinamice

Hormonii din această categorie au proprietatea de a menţine funcţia normală a aparatului genital feminin, de a determina dezvoltarea caracterelor sexuale primare şi secundare, de a stimula maturarea endometrului şi de a favoriza depunerea calciului în oase. De asemenea, în urma tratamentului cu estrogen pot apare edeme, ca o consecinţă a creşterii reabsorbţiei de apă şi electroliţi. Cresc trigliceridele, scade colesterolul, scad proteinele serice. Dacă dozele mici determină o secreţie crescută a stimulinelor hipofizare, dozele mari au un efect contrar, de blocare a acestora.

Indicaţii

Utilizările cele mai frecvente ale acestor hormoni sunt în tulburările de ciclu (hipo-, oligo- şi amenoree), în insuficienţa ovariană, în hipoplazia uterină şi în insuficienţa hormonală la menopauză. La bărbat, aceşti hormoni se folosesc în tratamentul cancerului de prostată. Sunt utilizaţi în contracepţia orală (pilula combinată).

Contraindicaţii

Nu se vor folosi estrogeni la pacientele cu metroragii, fibroame uterine, hiperfoliculinemii, precum şi în neoplasmele uterine şi mamare (creşte riscul de cancer de endometru şi de vagin – dietilstilbestrolul).

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii adverse

- reacţii adverse digestive,
- HTA,
- colestază.

Posologie

Dintre preparatele disponibile care conţin estrogen, menţionăm: **dietilstibestrol, estradiol, estrolent, ginosedol B** şi **sintofolin** care se prezintă sub formă de comprimate, fiole sau suspensii apoase.

Notă: Terapia cu estrogeni este total contraindicată la fetiţe înainte de pubertate, deoarece produce încetinirea creşterii.

Antiestrogenii

Sunt agenţi farmacologici sintetici care interferă cu legarea estrogenului de receptorul specific, astfel încât genele ţintă nu pot fi activate. Dintre aceştia menţionăm **clomifenul** şi **tamoxifenul**, derivaţi nesteroidici, utilizaţi fie ca inductori de ovulaţie (clomifen), fie ca antineoplazice, în cancerul mamar (tamoxifenul). Reacţiile adverse sunt hipertrofia ovariană şi tulburările digestive.

Danazolul are acţiune antiestrogenică şi antiandrogenică, ca urmare a inhibării unor enzime implicate în steroidogeneză şi a inhibării eliberării de gonadotropine. Utilizat în terapia endometriozelor şi a bolii fibrochistice, este contraindicat la gravide şi în insuficienţa hepatică. Poate determina virilizare la femei, şi tulburări hepatice.

12.6.2. HORMONII PROGESTATIVI

Aceşti hormoni influenţează pregătirea mucoasei uterine pentru nidaţie şi menţinerea ovulului fecundat după nidaţie. Substanţa naturală este **progesteronul**, secretat de către corpul galben, corticosuprarenală, placentă şi testicul. S-au realizat şi substanţe semisintetice active, cum sunt **etisteronul, noretisteronul, noretinodrelul, norgestrelul** şi **levonorgestrelul**. Hormonii progestativi sunt indispensabili pentru gestaţie, iar la doze mari inhibă ovulaţia. Intervin în metabolism crescând insulinemia şi glicogenul hepatic, stimulând anabolismul proteic şi scăzând lipidele sanguine. Are, de asemenea, acţiune de relaxare uterină şi stimulează secreţia de insulină.

Scanned with OKEN Scanner

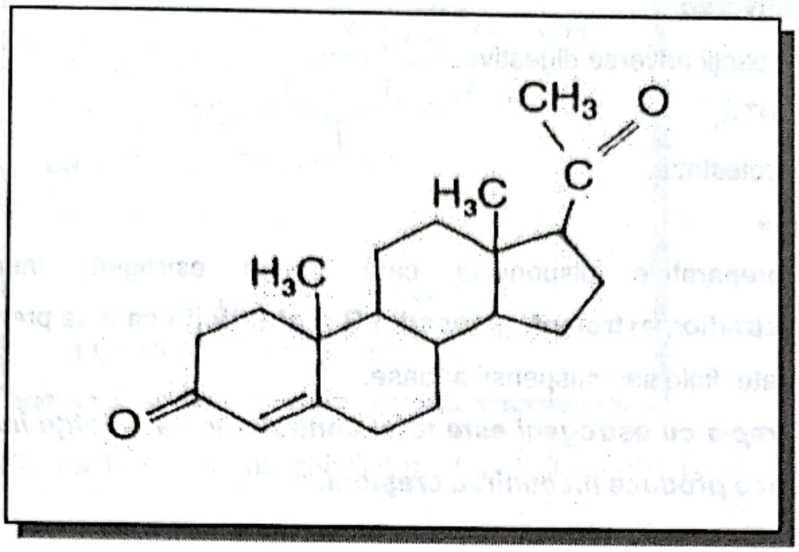


Figura 12.6. Progesteronul

Indicațiile hormonilor progestativi sunt constituite de iminența de avort, dismenoree, neoplasmul endometrului. Unele din aceste preparate intră în alcătuirea produselor hormonale anticoncepționale.

Contraindicațiile acestui hormon sunt date de către insuficiența hepatică sau de antecedentele vasculare (flebite).

Posologie.

Sunt disponibile următoarele preparate: acetoxiprogesterona, medroxiprogesteron, hidroxiprogesteron, megestrol.

Antiprogestative

A fost sintetizată **Mifepristona** (RU 486), un derivat de noretindronă, care acționează ca antagonist competitiv pe receptorii progestativi şi glucocorticoizi. Este utilizată ca agent abortiv, în primul trimestru de sarcină, fiind activă după administrare injectabilă (în combinație cu prostaglandinele, administrate vaginal).

12.6.3. HORMONII ANDROGENI

Din această categorie fac parte produşi naturali sau substanțe semisintetice, care influențează dezvoltarea şi menținerea caracterelor sexuale primare şi secundare masculine. Dintre produşii naturali, menționăm androsteronul şi testosteronul, secretați de către celulele interstițiale ale testiculului, de către

Scanned with OKEN Scanner

suprarenală, ovar şi placentă. Substanţele din această grupă stimulează în doze mici spermatogeneza, iar la femeie au o acţiune antiestrogenică, însoţită de virilizare (hirsutism, îngroşarea vocii, dezvoltarea muşchilor). Administraţi în prima parte a ciclului, împiedică ovulaţia. Influenţează pozitiv absorbţia calciului şi depunerea sa în oase şi contribuie la menţinerea tonusului nervos. Au, de asemenea, proprietăţi vasodilatatoare şi anabolizante, determinând creşterea masei musculare. Stimulează secreţia de eritropoetină.

Farmacocinetică

Se administrează, în mod obişnuit, pe cale intramusculară, preparatele semisintetice resorbindu-se mai lent decât testosteronul. În sânge, circulă legat de proteine (98%) şi, ajunşi în ficat, sunt metabolizaţi relativ rapid în produşi lipsiţi de activitate. Sunt eliminaţi prin urină, sub formă de 17 cetosteroizi.

Indicaţii

La bărbaţi tratamentul androgen este indicat în insuficienţa testiculară, la climacteriul masculin, în stări de eunucoidism şi în unele tulburări circulatorii periferice. La femei, este utilizat în tratamentul unor neoplasme mamare, în dismenoree şi metroragii (atenţie, prin supradozare determină virilizarea femeii).

Contraindicaţii

Sunt constituite de către neoplasmul de prostată, hipertensiunea arterială şi sarcină. Pentru atleţi, androgenii sintetici sunt consideraţi substanţe de dopaj.

Posologie

Preparatele româneşti sunt **metiltestosteronul** (comprimate sublinguale), **testolent, testosteron** (sub formă de fiole) şi **testosteron undecanoat** (capsule).

12.6.4. SUBSTANŢE ANABOLIZANTE

În acest grup intră **derivaţii sintetici de testosteron** care prin acţiunea lor stimulează metabolismul proteic atât prin creşterea vitezei de sinteză, cât şi prin creşterea încorporării aminoacizilor în proteine. Echilibrul este deplasat în favoarea depunerii de proteine, diminuării catabolismului proteic şi stimulării înmulţirii celulare. Sub influenţa acestor hormoni, la copii se observă creşterea în înălţime şi greutate şi o tendinţă de maturare a scheletului. Degradarea aminoacizilor spre uree este redusă, procesele de decalcifiere inhibate şi excreţia sărurilor de calciu diminuată. Hormonii anabolizanţi sunt indicaţi în întârzierile de creştere ale copiilor, la gravide şi lehuze. Trebuie avut în vedere faptul că după o primă fază de stimulare a creşterii

Scanned with OKEN Scanner

există posibilitatea opririi acesteia prin sudarea precoce a cartilajelor. Aceşti hormoni mai sunt indicaţi în boli cronice consumptive, în stări caşectice, în osteoporoze şi în arsuri.

La sportivi ele constituie substanţe de dopaj şi sunt interzise deoarece cresc masa musculară. Aceşti hormoni cresc tendinţa la agresivitate şi libidoul. La femei pot determina virilizare.

Dintre derivaţii utilizaţi ca anabolizanţi menţionăm metandrostenolon, nandrolon, stanozolol. Dintre aceştia, nandrolonul (Deca-Durabolin) are cel mai convenabil raport anabolizant/androgen. Agenţii care sunt condiţionaţi pentru administrare per os sunt mai bine absorbiţi dacă se menţin sublingual (se evită efectul primului pasaj).

12.6.5. CONTRACEPTIVELE ORALE

Există trei tipuri de preparate folosite în acest scop, în a căror compoziţie intră:

- combinaţie de estrogen cu progestativ – preparat monofazic;
- folosirea secvenţială a estrogenilor, urmată de o combinaţie estrogen–progestativ – preparate secvenţiale bifazice şi trifazice;
- terapia continuă cu progestativ, fără administrare concomitentă de estrogen („minipilula" – conţine noretindrona sau norgestrel) – preparate cu un singur hormon.

Preparatele sunt bine absorbite pe cale orală. Dintre estrogeni, cel mai frecvent se întâlnesc mestranolul şi etinilestradiolul, iar dintre progesteroni, etinodioldiacetatul şi noretinodrelul.

Acţiune farmacologică

Asociaţia hormonală din aceste preparate îşi exercită efectul contraceptiv prin următoarele mecanisme:

- inhibă ovulaţia, prin blocarea sintezei şi eliberării de hormon foliculostimulant (parţial) şi de hormon luteinizant (total);
- produc schimbări în mucusul cervical şi în endometrul uterin, care scad probabilitatea concepţiei şi defavorizează implantarea.

Scanned with OKEN Scanner

După încetarea administrării acestor preparate, ovulația revine la normal în 1-3 luni în 75-98% din cazuri.

Alte efecte ale acestor preparate constau în creşterea şi întărirea sânilor, suprimarea lactației, modificări hematologice asemănătoare cu cele din sarcină (creşterea factorilor VIII-X), o uşoară creştere a presiunii arteriale, în unele cazuri, şi creşterea pigmentației pielii. Preparatele din generațiile ultime au efecte metabolice minime (Cilest®).

Utilizări clinice.

În afara efectului contraceptiv, aceste combinații hormonale şi-au mai dovedit utilitatea în dismenoree, menstruațiile dureroase sau premature, tensiunea premenstruală, endometrioze, tendința de avort spontan. S-au observat rezultate bune în terapia tumorilor benigne de sân şi un efect protector față de cancerul ovarian sau uterin. Sunt utilizate eficient în corectarea menopauzei şi menținerea prelungită a fertilității.

Deoarece s-a observat posibilitatea apariției unor ovulații multiple în lunile de după întreruperea tratamentului cu contraceptive, se foloseşte această medicație şi în tratamentul infertilității, rezultatele fiind până în prezent puțin concludente. Unele preparate se administrează la fetițele sub 10 ani cu semne de pubertate precoce, pentru a bloca hormonii tropi şi a evita o maturizare precoce. Tratamentul se face continuu, până la adolescență.

Efecte secundare.

Aceste efecte se pot grupa în:

- uşoare sau tranzitorii (greață, dureri de sân, cefalee, uşoare sângerări intermenstruale, apariția de pete sau pistrui),
- medii (sângerări intermenstruale serioase, creştere în greutate, pigmentarea accentuată a pielii, acnee, apariția mai uşoară a infecțiilor vaginale)
- severe: icter, boală tromboembolică– tromboflebite, infarct miocardic sau embolii pulmonare (10-12 cazuri la 100.000 de consumatoare de pilule, cifră apropiată de incidența aceloraşi efecte adverse la 100.000 femei gravide), HTA.

Preparatele de ultimă generație au redus simțitor aceste efecte adverse.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicațiile contraceptivelor orale includ afecțiuni cardiovasculare, boala tromboembolică, cancerele estrogenodependente, insuficiența hepatică, migrena, sarcina.

Contraceptivele se mai pot utiliza şi sub formă de **implante** (levonorgestel – Norplant), cu o acțiune până la 5 ani, sau sub formă **injectabilă** (medroxiprogesteron – Depo-Provera), cu acțiune de aproximativ 3 luni.

S-a pus la punct şi un procedeu de contracepție postcoitală („morning after pill"), care utilizează contraceptive orale luate în doze mari, în ziua următoare contactului sexual, presupus fecundant. Efectul este prezent, dacă preparatele se administrează până la 72 de ore de la contactul sexual.

12.7. PANCREASUL ENDOCRIN

Insulele Langerhans secretă:

- Insulină (β);
- Amylina (polipeptidul amiloid insular - inhibă secreția de insulină) (β);
- Glucagonul (α_2);
- Somatostatina (α_1) - inhibă secreția de insulină şi glucagon; este eliberată de hipotalamus.

12.7.1. INSULINA

Sintetizată de către celulele β ale insulelor Langerhans din pancreas, **insulina** hormon care conține 51 de aminoacizi cu o greutate moleculară de 6.000Da, provine din **proinsulină** şi este formată din două lanțuri A-B legate prin grupări S-S. Se secretă în ritm de 2 mg/zi, în funcție de concentrația glucozei din sânge. Circulă legată de globulinele serice şi este metabolizată prin ruperea lanțurilor. Este depozitată ca un complex cu ionul de zinc - două molecule de zinc complexează şase molecule de insulină.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiuni farmacologice

Insulina scade eliberarea glucozei de către ficat şi inhibă activitatea lipazei în țesutul adipos. Glicemia scade datorită creşterii captării glucozei de către celule, a intensificării glicogenogenezei, a scăderii gluconeogenezei şi glicogenolizei.

După cum s-a demonstrat, ea stimulează activitatea glicogenstintetazei hepatice şi favorizează resinteza trigliceridelor. În muşchi şi în țesutul adipos, insulina favorizează, de asemenea, captarea de glucoză, aminoacizi, anion fosfat şi de potasiu. În plus, insulina stimulează sinteza proteinelor.

Utilizări clinice

Cea mai importantă întrebuințare este dată de către diabetul zaharat, unde se face un tratament continuu (în diabetul tip I şi în unele cazuri de diabet tip II).

Doza de insulină este variabilă în funcție de forma clinică de diabet, alegându-se, în funcție de aceasta, preparate cu resorbție rapidă sau preparate retard. Doza se determină în funcție de capacitatea pancreasului de a mai secreta insulina. O altă utilizare clinică este în psihiatrie, sub forma şocurilor cu insulină (şocuri hipoglicemice).

Efecte secundare

- Coma hipoglicemică se instalează de obicei brusc, la câteva ore după administrarea insulinei, şi este datorată hiperdozării. Se manifestă prin slăbiciune, transpirație, tahicardie, anxietate, tremor, convulsii. Tratamentul se face cu glucoză intravenos şi cu glucagon.
- Reacții alergice apar cam la 25% dintre pacienți.
- Insulinorezistența apare datorită apariției anticorpilor antiinsulină. Beneficiază de tratament cu corticoizi.
- Lipodistrofii la locul injectării.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate

Bolnavii de diabet beneficiază de tratament cu insulină:

- Cu acțiune **rapidă** (3-6 ore):
  - Insulina ordinară (bovină, porcină, umană);
  - Insulina semilentă (suspensie zinc – insulină).
- Cu acțiune **intermediară** (6-12 ore):
  - Isophan insulina (complex insulină-zinc-protamină) NPH;
  - Insulina lentă.
- Cu acțiune **lungă** (12-24-48 ore):
  - Protamin-zinc insulina- cu particule mai mari decât NPH;
  - Insulina ultralentă.

Insulina umană se obține în două moduri: **a)** înlocuind la insulina porcină alanina, din poziția 30, cu treonina; **b)** prin inginerie genetică, manipulând Escherichia coli, pentru a produce insulină de tip uman. Această insulină are avantajul evitării efectelor adverse, însă are un preț ridicat.

Toate aceste preparate se administrează parenteral.

12.7.2. AGENȚI HIPOGLICEMIANȚI

Insulina are dezavantajul de a necesita administrare parenterală odată sau de mai multe ori pe zi. Din acest motiv, s-au căutat preparate care să poată fi administrate per os şi, în momentul de față, dispunem de următoarele **clase** de compuşi utilizați în terapia diabetului de tip II (insulino independent):

1. Derivați de sulfoniluree;
2. Derivați biguanidici;
3. Inhibitori de α -glucozidază;
4. Tiazolidindione.

Derivații de sulfoniluree. Sunt preparate care se absorb prompt şi complet din intestin. Se mai numesc sulfamide hipoglicemiante.

Preparatele din această grupă îşi datoresc acțiunea capacității lor de a elibera insulina din pancreas şi creşterii numărului de receptori insulinici. De asemenea, acestea scad glucagonul seric. De aici, concluzia inutilității administrării lor la un pancreas care şi-a pierdut capacitatea de a sintetiza insulina. Utilizările

Scanned with OKEN Scanner

clinice ale preparatelor din acest grup sunt constituite, în primul rând, de diabetul zaharat la pacienţii care au un pancreas în stare de a mai secreta hormonul. Sunt inefective la diabeticii care necesită peste 25-35 U.I. de insulină pe zi sau după patru ani de tratament.

În urma tratamentului, se observă **reacţii adverse** de natură toxică, constând în fenomene digestive (greţuri, dureri abdominale, diaree), nervoase (confuzii, ameţeli, ataxie, slăbiciune), hipotiroidism, agranulocitoză şi icter toxic.

Preparatele mai utilizate din acest grup sunt:

A. **De generaţia I:**
   - Tolbutamida (4-6 ore);
   - Clorpropamida (câteva zile).

B. **De generaţia a II-a** (aceştia sunt de 200 de ori mai activi decât cei din prima generaţie):
   - Gliburid;
   - Glipizid.

C. **De generaţia a III-a**:
   - Glimepirid, care se poate utiliza împreună cu insulina.

Derivaţi biguanidici. Au un mecanism de acţiune neprecizat, deoarece nu acţionează prin eliberarea de insulină. Se admite că ar favoriza utilizarea periferică a insulinei şi că ar reduce producerea de glucoză în ficat. Nu influenţează glicemia persoanelor normale.

Dintre preparatele utilizate, **metformina (Meguan)** este un produs util care, după exercitarea acţiunii, se elimină nemetabolizat. Poate da tulburări digestive şi nervoase. Se foloseşte în combinaţie cu sulfonilureea. Alte preparate din acelaşi grup sunt **buformin** şi **fenformin**.

Inhibitorii de α-glucozidază. Este utilizată **acarboza** - un oligozaharid care are acţiune inhibitorie asupra α-glucozidazei intestinale şi a α-amilazei pancreatice, împiedicând, la nivelul lumenului intestinal, formarea de glucoză din oze mai complexe şi determinând astfel scăderea glucozei plasmatice. Se poate administra concomitent cu sulfonilureele.

Scanned with OKEN Scanner

Tiazolidindione. Prototipul este **troglitazona,** care acționează prin creşterea sensibilității tisulare la insulină, ca urmare a legării de un receptor intracelular (PPAR -γ) de tip steroidic. La nivel hepatic, creşte captarea de glucoză şi scade nivelul insulinei, iar la nivel muscular, creşte captarea de glucoză.

12.7.3. GLUCAGONUL

Hormon produs de celulele α ale insulelor Langerhans, este un polipeptid de 29 de aminoacizi aşezați într-un singur lanț; provine dintr-un precursor de 69 de aminoacizi numit glicentină (proglucagon). Acționează asupra unor receptori membranari, prin intermediul AMP-ului ciclic crescând glicogenoliza, şi stimulând, de asemenea, gluconeogeneza.

Utilizări clinice

Este folosit împreună cu glucoza, în tratamentul reacțiilor hipoglicemice (foarte util când glucoza nu poate fi administrată per os sau intravenos). Glucagonul se administrează subcutanat, intramuscular sau intravenos în doze de 0,5 – 1 mg., iar răspunsul se obține în 5-25 minute. Glucagonul are şi efect inotrop şi cronotrop pozitiv, fapt pentru care este utilizat în cazurile care au eşuat la tratament digitalic. Mai este utilizat ca agent de diagnostic în feocromocitom, deoarece are proprietăți parțial asemănătoare cu catecolaminele.

Efecte secundare

Ca efecte secundare se citează greața, vărsături, uneori atonie intestinală.

Alți agenți hiperglicemianți

Dintre alți agenți hiperglicemianți, amintim **diazoxidul,** care acționează inhibând eliberarea de insulină şi care creşte glicemia, prin eliberarea de adrenalină, **aloxanul,** care acționează distrugând celulele β, fapt pentru care este utilizat experimental la producerea diabetului, şi **streptozotocina,** un distrugător specific al celulelor β, utilizat în tumorile producătoare de insulină.

12.7.4. AMYLINA

În pancreasul bolnavilor de diabet zaharat (DZ) insulino-independent, se depune amiloid. Amylina are în compoziția sa 37 aminoacizi, fiind structural

Scanned with OKEN Scanner

asemănătoare cu calcitonina. Este cosecretată cu insulina, ca răspuns la glucoză şi alţi stimuli.

Efecte:

- inhibarea secreţiei de insulină;
- în doze mari stimulează glicoliza, ceea ce determină creşterea producţiei de lactat în muşchii striaţi.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 13
MEDICAȚIA APARATULUI DIGESTIV ŞI MEDICAȚIA METABOLICĂ

În acest capitol vor fi descrise substanţe care îşi exercită influenţa asupra secreţiei, absorbţiei, digestiei şi motilităţii la diverse etaje ale tubului digestiv. Vor fi descrise medicamente eupeptice, antiacide, vomitive şi antivomitive, colagoge şi colecistochinetice, enzime digestive şi purgative.

13.1 EUPEPTICE

În acest grup sunt cuprinse substanţe care posedă capacitatea de stimulare a activităţii digestive, fie prin accentuarea funcţiei secretorii, fie prin înlocuirea unor factori deficitari ai funcţiei gastrice. Din acest grup fac parte:

- ***sunstanţele amare*** acţionează stimulând reflex secreţia gastrică şi determină în acest fel creşterea apetitului. Ele sunt **amare pure şi amare aromatice**. Din prima categorie fac parte: **rădăcina de genţiană** (*Radix*

Scanned with OKEN Scanner

gentianae) cu principiile active genţiopicrina şi genţiamarina; se administrează sub formă de tinctură cu 30 de minute înaintea mesei; **rădăcina de păpădie** (*Radix taraxaci*) care conţine ca principiu activ taraxacina; **trifoiul de baltă** (*Menyanthes trifoliata*) şi **fierea pământului** (*Herba centauri*). Din cea de a doua categorie menţionăm **pelinul** (*Herba absinthi*) de la care se întrebuinţează frunzele. În general, aceste substanţe se dau sub formă de tincturi şi se introduc în vinurile medicinale.

- ***substanţele carminative*** determină slăbirea senzaţiei de balonare postprandială. Se recomandă ceaiuri din plante care favorizează resorbţia gazelor, stimulând secreţia digestivă. Dintre acestea se întrebuinţează ceaiurile de mentă, de muşeţel, de anason şi de chimion (ultimul este recomandat pentru calmarea colicilor la sugari, în primele luni de viaţă);
- ***substituenţii secreţiei gastrice:***
  1. *acidul clorhidric* sub forma unor preparate care eliberează acidul clorhidric prin solvire (clorhidrat de betaină, de acid glutamic)
  2. *pepsina*: poate fi folosită împreună cu acidul clorhidric.
- ***fermenţi digestivi.*** Aceştia se administrează pentru completarea unor deficite enzimatice digestive.

Fermenţii pancreatici se administrează în drajeuri enterosolubile care conţin tripsină, lipază şi amilază pancreatică. Preparatul românesc ***Triferment*** se prezintă sub forma unor drajeuri, din care se recomandă 1 – 2 înaintea meselor principale.

Un preparat complex utilizat în clinică este **Zymogen Forte**, comprimate bistratificate. Conţine pepsină, fermenţi pancreatici, hemicelulază, bilă bovină şi dimedimeticon. Se obţine astfel, în prima fază, o acţiune enzimatică la nivelul stomacului, unde ***pepsina*** exercită o puternică acţiune proteolitică. În faza a doua, preparatul exercită o acţiune enzimatică şi colagogă la nivelul intestinului, datorită prezenţei amilazei, lipazei şi acidului dehidrocolic în cel de al doilea strat. Se recomandă în flatulenţă, dispepsie şi insuficienţa pancreatică. Alte produse (de ex. Mexase) au şi un al treilea strat, ce conţine un antiseptic care regularizează flora intestinală.

Scanned with OKEN Scanner

13.2. ANTIACIDE

Substanţele din acest grup au rolul de a tampona aciditatea gastrică şi acţionează fie pe cale chimică, fie pe cale fizică.

Antiacidele care acţionează pe cale chimică sunt, la rândul lor, ***antiacide sistemice*** şi ***antiacide locale.***

Din categoria **antiacidelor sistemice** face parte ***bicarbonatul de sodiu,*** care transformă acidul clorhidric din stomac în clorură de sodiu care, la rândul său, este absorbită, şi acid carbonic care se descompune în apă şi bioxid de carbon. Bicarbonatul ajunge în duoden, de unde se absoarbe şi trece în circulaţie, determinând o uşoară alcaloză. Bicarbonatul ajuns în intestin determină reflex hiperaciditate gastrică (al doilea val acid), iar clorura de sodiu regenerează acidul clorhidric. Pe de altă parte, pepsina acţionează mai greu în mediul alcalin. **Nu se recomandă** utilizarea timp îndelungat, deoarece poate determina gastrită medicamentoasă cu alcaloză, alcalinizarea urinei şi posibilitatea constituirii litiazei renale.

Dintre **antiacidele locale**, menţionăm ***oxidul, hidroxidul*** şi ***trisilicatul de magneziu***. Oxidul de magneziu este o pulbere albă insolubilă, fără miros, fără gust care, la nivelul stomacului dă, împreună cu acidul clorhidric, clorura de magneziu, care trece în intestin, unde, sub acţiunea bicarbonatului, se transformă în carbonat de magneziu, substanţă insolubilă şi uşor laxativă. Avantajul acestui preparat este că nu dă modificarea echilibrului acidobazic, are un efect prelungit datorită acţiunii lente, dar la unele persoane efectul laxativ poate fi supărător. Trisilicatul de magneziu acţionează ca absorbant şi protectiv pentru ulcere, având o acţiune neutralizantă prelungită. Nu influenţează absorbţia grăsimilor şi nici motilitatea gastro-intestinală.

Carbonatul de calciu are o puternică acţiune de tamponare, asemănătoare cu cea a sărurilor de magneziu, dar are tendinţa de a determina constipaţie şi revenirea valului acid. ***Hidroxidul de calciu*** sub formă de apă de var 1/800 este antacid, antiflogistic şi astringent, fapt care îl face deosebit de util în tratamentul **diareelor infantile** (1-2 linguriţe).

Sărurile de aluminiu sunt utilizate frecvent, datorită proprietăţii lor de a acoperi sub formă coloidală mucoasa gastrică cu un gel. Micşorează absorbţia intestinală a aminoacizilor, vitaminei C, vitaminei A, a glucozei şi a tetraciclinelor. La

Scanned with OKEN Scanner

nivelul intestinului, se combină cu anionul fosfat şi se elimină prin fecale, fapt util în tratarea calculozei fosfatice.

Preparatele medicamentoase care conţin proporţii variabile din substanţele enumerate mai sus sunt: **Calmogastrin, Ulcerotrat, Gelusil, Dicarbocalm.**

13.3. VOMITIVE ŞI ANTIVOMITIVE

Substanţele vomitive produc greaţă şi vomă, fie prin mecanism reflex, fie prin excitarea directă a centrului vomitiv bulbar. La acest centru, mai vin excitaţii vestibulare şi pe calea vagului, mai ales din stomac.

- Dintre substanţele care acţionează reflex şi al căror mecanism de acţiune utilizează aceleaşi căi ca şi pentru expectorante, adică receptorii senzitivi gastrointestinali şi calea vagală, menţionăm
  - *rădăcina de ipeca* în doze mari,
  - *sulfatul de cupru*,
  - *sulfatul de zinc*.
- Dintre substanţele care acţionează direct la nivel central se utilizează *apomorfina*, un derivat de morfină, în soluţie 1% administrată subcutanat 5–10mg. Efectul este foarte rapid şi violent.

Antiemeticele sunt substanţe care opresc vărsăturile şi înlătură greaţa. Se utilizează în acest scop **scopolamina, proclorperazina** (Emetiral), **triclorperazina** (Torecan), **ciclizina** (Marzin) ş.a. Antivomitivele sunt utile în răul de mişcare, precum şi în vărsăturile din uremie, arsuri şi (cu prudenţă şi în cantităţi mici) în sarcină. Cele mai eficace sunt: **Metoclopromida, Ondansetron** şi **Granisetron** (ultimele indicate în vărsăturile incoercibile din terapia anticanceroasă).

13.4. COLAGOGE

Dintre substanţele cu acţiune colagogă, sunt folosite bila şi sărurile biliare, dehidrocolatul de sodiu (Fiobilin), extrase de plante (Anghirol, Hepatobil, Hepatosol, Instamixt etc) şi substanţe sintetice, acestea având rolul de a determina creşterea secreţiei de bilă, fapt pentru care sunt numite **substanţe coleretice**.

Scanned with OKEN Scanner

Colecistochinetice

Substanţele care determină contracţia veziculei şi golirea căilor biliare se numesc substanţe **colecistochinetice** şi, dintre acestea, se utilizează sulfatul de magneziu 33% introdus cu sonda în duoden, uleiul de măsline administrat per os, peptona soluţie 30% administrată intraduodenal, şi hormonul retrohipofizar.

Prin favorizarea excreţiei bilei, aceste substanţe sunt utile în procesele de digestie şi absorbţie, având în acelaşi timp calitatea de a înlătura staza biliară şi a preveni formarea calculilor biliari.

13.5 PURGATIVE

Sunt substanţe prin care se urmăreşte evacuarea conţinutului intestinal, fără efecte toxice. Aceste substanţe acţionează prin mecanisme diverse, cum ar fi creşterea tonusului şi peristalticii intestinale, creşterea secreţiilor intestinale sau împiedicarea absorbţiei apei la nivelul intestinului.

Unele dintre ele au ca efecte secundare hiperemia intestinală şi cea a organelor din micul bazin, producând în unele cazuri o acţiune ocitocică. În funcţie de doză şi substanţă, ele pot avea *efecte laxative*, cu producerea unui scaun moale şi *efecte purgative* drastice, când se produc scaune numeroase, lichide şi însoţite de colici intense.

Laxativele

Mai utilizate sunt: **agar-agarul, seminţele de in şi uleiul de parafină.**

Purgativele

Se împart în:

- **purgativele excitante ale reflexului de defecaţie.**

În această grupă intră **supozitorul cu glicerină**, util atât la copii, cît şi la adulţi, şi **soluţia hipertonă de clorură de sodiu,** administrată sub formă de clismă:

- **purgative lubrifiante.**

În această categorie intră **uleiul de parafină,** care acţionează prin emulsionarea materiilor fecale, uşurând astfel eliminarea lor. Întrebuinţarea frecventă duce la tulburări de resorbţie ale vitaminelor liposolubile. Se administrează seara, în cantitate de 15–50g;

Scanned with OKEN Scanner

- **purgative excitante ale baroreceptorilor.**

Acționează prin destinderea pereților intestinului, consecutiv măririi conținutului intestinal, excitând baroreceptorii şi dând naştere unor reflexe care accentuează peristaltismul. În acest grup intră semințele de in, fructele uscate şi agar-agarul, precum şi substanțe care împiedică resorbția lichidelor, cum sunt siropul de mană şi mierea. Tot prin reținerea apei în intestin, acționează şi o serie de săruri, cum sunt **sulfatul de magneziu** (sarea amară), **sulfatul de sodiu** şi **tartratul de sodiu şi potasiu;**

- **purgative excitante ale chemoreceptorilor.**

Sunt purgative foarte puternice, care acționează la nivelul intestinului subțire (uleiul de ricin, calomelul) sau la nivelul intestinului gros. Acestea din urmă sunt purgative de origine vegetală (rădăcina de revent, coaja de frangulă, fruzele şi fructele de sena), ale căror glicozide se găsesc incluse în preparatele **Cortelax, Ceai laxativ** şi **Lichior purgativ (Laxatin).** Ca substanțe sintetice, se utilizează **fenolftaleina,** prezentă în produsul Ciocolax, şi **fenisatina,** prezentă în produsul Fenisan.

13.6 FARMACOTERAPIA BOLII ULCEROASE

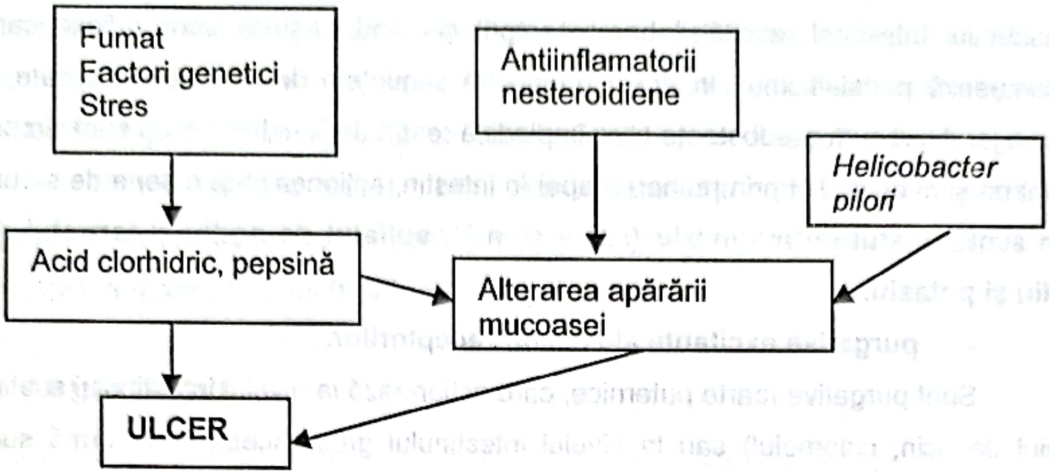
Mecanismele endogene de apărare ale mucoasei gastrice exercită o protecție a celulelor parietale.

Astfel, celulele epiteliale sunt adaptate la mediul acid, datorită următoarelor calități:

- sunt sudate între ele;
- sinteză crescută de PG (favorizează vascularizația în zonă);
- secreție de – mucus
  - bicarbonat, cu rol protector față de acid clorhidric;
- reproducere continuă;
- prezența factorului de creştere epidermică α de modificare a creşterii.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 31.1. Factorii implicaţi în producerea ulcerului



Terapia ulcerului are următoarele scopuri terapeutice:

a) calmarea durerii;
b) accelerarea cicatrizării;
c) diminuarea recidivelor;

Tratamentul urmăreşte inhibarea secreţiei de acid clorhidric şi pepsină, neutralizarea aciditătii, protejarea mucoasei gastrice şi eliminarea agentului *Helicobacter pilori*, implicat în alterarea apărării mucoasei.

Agenţi utilizaţi în terapia ulcerului

1. Agenţi care inhibă secreţia de acid clorhidric şi pepsină:

- antagonişti H_2:
  - cimetidina - TAGAMET®
  - ranitidina – ZANTAC®
  - famotidina – PEPCID®
  - nizatidina – AXID®
- blocanţi ai pompei de protoni (inhibă ireversibil ATP–aza H^+/K^+) – omeprazol, lansoprazol, pantoprazol.
- inhibitori ai secreţiei gastrice: proglumid – MILID®
- anticolinergice – medicamente *atropin–like* – pirenzepina

Scanned with OKEN Scanner

2. Agenţi care neutralizează acidul clorhidric

- antacide (au fost prezentate anterior)
- săruri metalice
  - magneziu (Gelusil, Bentonite)
  - aluminiu
  - calciu
  - bicarbonat de calciu
- simeticone – antispumant

3. Agenţi care protejează mucoasa sau stimulează mecanismele de apărare:

- sucralfate (Carafate) – acţionează ca un plasture pe zona ulceroasă.
- prostaglandine: Misoprostol (Cytotec) şi Enprostil - stimulează formarea mucusului
- Carbenoxolon – produs de origine vegetală, care stimulează formarea mucusului.
- Bismut coloidal (Pepto – bismol) (risc de intoxicaţie la utilizare îndelungată).

4. Antibiotice şi chimioterapice:

- amoxicilina, tetraciclina, claritromicina
- metronidazol

Scanned with OKEN Scanner

13.7. MEDICAȚIA ÎN COLITA INFLAMATORIE

În cadrul colitelor inflamatorii sunt cuprinse atât rectocolita ulcerohemoragică, cât şi boala Crohn.

a). Terapia de primă intenţie cuprinde ***acidul 5-aminosalicilic***, provenit din prodroguri (**sulfasalazină, olsalazină**) sau condiţionat ca atare (**mesalazină**). Administrarea se face oral şi local.

Reacţii adverse.

Sulfasalazina determină reacţii alergice, cefalee, astenie şi, la bărbaţi, deprimarea spermatogenezei.

Pentru olsalazină şi mesalazină reacţiile adverse sunt minore.

b). Se mai pot utiliza ***glucocorticoizi*** topici sau sistemici (prednisolon, beclometazonă, budesonid, toxocortol).

c). Sunt utile de asemenea într-o oarecare măsură ***imunodepresivele*** - azatioprină, ciclosporină, 6-mercaptopurină -, în special în boala Crohn, unde se pot asocia cu metronidazolul.

13.8. MEDICAȚIA HIPERLIPIDEMIILOR (HL)

1. Derivaţii de acid fibric inhibă:

- sinteza hepatică a lipidelor cu 20 – 30 %
- sinteza colesterolului 15 %

Exemple:

- Benzafibrat
- Fenofibrat
- Gemfibrozil

Scanned with OKEN Scanner

2. Statine

Simvastatina (ZOCOR) inhibă sinteza colesterolului prin inhibarea 3hidroxi–3metilglutaril-coenzima A reductazei (HMG–CoA reductaza). Ca urmare cresc receptorii LDL în ficat şi se retrag astfel LDL din sânge (scădere de 30 %).

Alte statine:

- Pravastatina
- Lovastatina

Reacţii adverse: hepatotoxicitate (creşteri ale aminotransferazelor hepatice), miopatii. Totuşi, incidenţa reacţiilor adverse este foarte scăzute

Tabelul nr. 13.1. Medicaţia hiperlipidemiilor

Tip HL	Caracteristici	Tratament
Tip I	chilomicronii | sunt crescute trigliceridele | lipsă genetică a lipoproteinlipazei	Dietă hipolipidică
Tip II a	↑ LDL + colesterol (hipercolesterolemie familială) cardiopatie prematură	- Dietă - colestiramină - colestipol -colestipol + fibraţi + nicotinaţi *benzafibrat* *Acipimox* *fenofibrat* *Nicofuranose*
Tip II b	Comună ↑ LDL, VLDL, colesterol, trigliceride	- simvastatină
Tip III	↑betalipoproteine ↑colesterol ↑trigliceride (apolipoproteină anormală) angor pectoris, arterite	- dietă - fibraţi
Tip IV	Comună ↑VLDL ↑Trigliceride Obezitate, diabet	- idem II b
Tip V	Rar ↑trigliceride, chilomicmoni VLDL	Dietă hipolipidică

Scanned with OKEN Scanner

3. Trigliceride marine

Sunt precursori de acizi graşi nesaturaţi extraşi din peşti marini - Omega 3 (MAXEPA).

Indicaţii: în hipertrigliceridemii.

CAPITOLUL 14
VITAMINE

În 1911 Funk definea vitamina ca fiind un aliment complementar caracterizat prin lipsa valorii energetice, cu rol indispensabil în metabolism, acţiune la doză foarte mică şi imposibilitatea de a fi sintetizat în organism. Această definiţie se dovedeşte astăzi incompletă deoarece s-a descoperit între timp faptul că unele sinteze se pot sintetiza la nivelul organismului (de exemplu de către flora intestinală), că în afară de doza minimă care evită carenţa, există şi o doză optimă care asigură echilibrul funcţional al organismului şi o doză farmacodinamică cu care se tratează afecţiuni necarenţiale (infecţioase, alergice, cutanate). În privinţa posibilităţilor de utilizare, există astăzi la îndemână numeroase produse sintetice, precum şi asocieri de vitamine utilizate în tratamentul pluricarenţelor.

Vitaminoterapia are două mari indicaţii:

a) prevenirea şi tratamentul carenţelor vitaminice propriu-zise

b) tratamentul unor afecţiuni necarenţiale, tratament bazat pe acţiunea farmacodinamică a dozelor mari.

Scanned with OKEN Scanner

14.1. VITAMINELE LIPOSOLUBILE

14.1.1. Vitamina A

Vitamina A este un termen general care cuprinde substanţele care prezintă acţiunile biologice ale **retinolului,** precum şi substanţele înrudite **(retinoizi).**

Provitaminele A – carotenii α, β, γ – sunt substanţe sintetizate de plante, formate dintr-un lanţ de două ori mai lung decât al vitaminei A şi care prin hidroliză se transformă în două molecule de vitamină A. Bila este necesară pentru absorbţia provitaminei. Conversia provitaminei are loc în peretele intestinului subţire şi, după unii autori, şi la nivelul ficatului. Vitamina A şi provitamina se depozitează la nivelul ficatului.

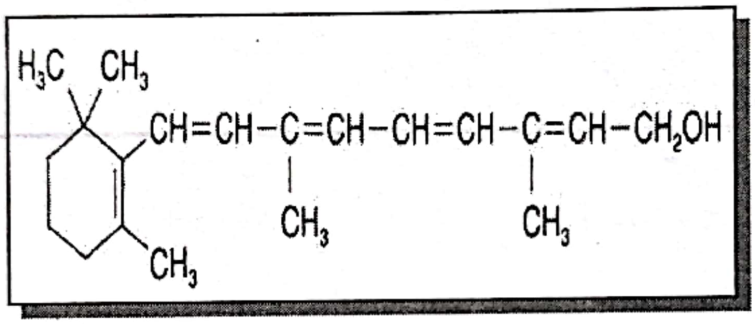


Figura 14.1. Vitamina A

Rol fiziologic

Rolul fiziologic al vitaminei A este complex, importanţa sa fiind cu totul deosebită la organismul în creştere, mai ales în primii trei ani de viaţă. Vitamina A menţine troficitatea normală a ectodermului, asigură şi reglează adaptarea vizuală, participă la funcţiile antiinfecţioase, la formarea anticorpilor prin stimularea sistemului reticulo-endotelial, participă la diverse procese metabolice de reglare (respiraţie tisulară, procese plastice, metabolism lipidic) şi este unul dintre principalii reglatori ai funcţiilor hepatice. Vitamina A stimulează creşterea în general, mai ales cea în înălţime şi greutate, efect deosebit de net la pubertate şi adolescenţă.

Utilizări clinice

Vitamina A este utilizată pentru satisfacerea cerinţelor normale la copii, a căror raţie alimentară este insuficientă, sau pentru stimularea creşterii la pubertate; este utilizată în hipo- şi avitaminoza A (prin exocarenţă, enterocarenţă, endocarenţă); pentru tratamentul unor afecţiuni cum sunt infecţiile respiratorii, rinitele atrofice, boala

Scanned with OKEN Scanner

ulceroasă, enterocolitele, colita ulceroasă, pielonefritele, hipertiroidiile, acneea, seboreea, arsuri, infecţii ale pielii, hemeralopie, cheratite, xeroftalmie. Se mai utilizează şi în convalescenţa unor boli infecţioase.

Efecte secundare

Administrarea în exces a produselor farmaceutice de vitamină A determină coloraţia galbenă a pielii la sugarii care primesc această vitamină sau cantităţi importante de morcovi roşii. Fenomene toxice acute pot apare la sugari după o singură doză de 300.000 unităţi iar intoxicaţia cronică poate apare în urma administrării zilnice de 50.000 de unităţi timp de mai multe luni. Simptomele acestei intoxicaţii sunt:

- *Intoxicaţia acută*: hidrocefalie acută tranzitorie (bombarea fontanelei anterioare),
- *Intoxicaţia cronică*: iritabilitate, cefalee persistentă şi severă, exoftalmie, edem papilar, prurit, piele uscată, hiperpigmentaţie, buze uscate şi crăpate, zăbăluţă, asprirea părului şi alopecie, anorexie, hepatosplenomegalie, dureri în oasele mai expuse la traumatisme, tumefacţii dureroase la antebraţe şi gambe. Radiologic se observă decalcifieri ale craniului şi vertebrelor, calcifieri ale structurilor pericapsulare, o hiperostoză a oaselor. Moartea apare prin caşexie progresivă. Simptomele dispar treptat dacă se întrerupe tratamentul.

14.1.2. Vitamina D

Este de natură sterolică, provenită din steroli animali sau vegetali (provitamine) iradiaţi cu raze ultraviolete şi având o structură chimică asemănătoare. Se cunosc 6 forme de vitamină D, dintre care cea mai utilizată este vitamina D_3 sau colecalciferolul, care este o vitamină naturală conţinută în untura de ficat de peşte. Vitamina D_3 este sintetizată în pielea omului şi animalelor sub acţiunea razelor ultraviolete. Metabolismul calciului este ţinta principală a vitaminei D.

Calciul este poate cel mai important constituent al oaselor, jucând de asemenea şi un rol vital în funcţionarea normală a sistemului nervos. Împreună cu hormonii calcitonină şi hormonul paratiroid, vitamina D ajută la menţinerea la nivel constant a calciului circulant, precum şi la depozitarea sa în oase când este necesar. Vitamina D exercită o acţiune directă asupra absorbţiei calciului din intestin.

Scanned with OKEN Scanner

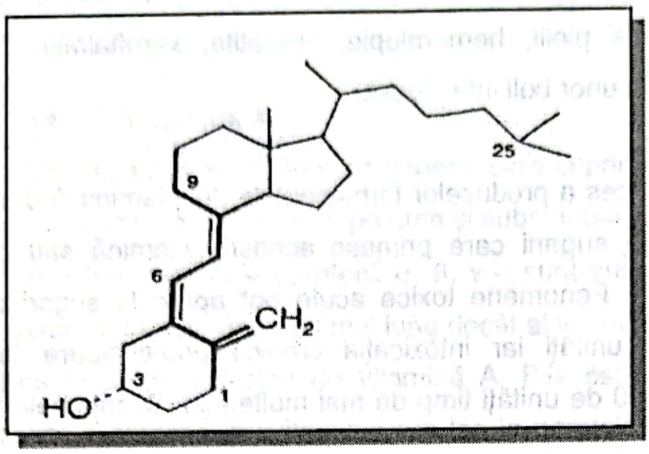


Figura 14.2. Vitamina D_3

Din vitamina D_3 (colecalciferol), ca urmare a două hidroxilări succesive - una în ficat, la nivelul C_{25}, şi una în rinichi, la nivelul C_1 rezultă hormonul-vitamină D [1,25 $(OH)_2D_3$]. Acesta stimulează absorbția calciului şi fosforului la nivel intestinal şi reabsorbția sa la nivel renal, favorizând depunerea lor în os sub formă de hidroxiapatită.

Alimentația aduce sugarului şi copilului foarte puțină vitamină D şi deci nevoile fiziologice ale sugarului (în jur de 1.000 unit/zi) nu pot fi satisfăcute prin alimente naturale. Copiii care nu pot fi expuşi suficient la soare (ceea ce este cazul pentru marea majoritate a sugarilor) se îmbolnăvesc de rahitism. Hipovitaminoza D determină leziuni la nivelul osului, intervenind în demineralizare, scăderea absorbției intestinale a calciului şi a fosfaților. Hipocalcemia poate stimula glandele paratiroide care intervin şi tind să ridice calcemia prin hiperosteoliză, fapt care accentuează demineralizarea inițială şi accentuează rahitismul.

Utilizări clinice

S-a realizat un derivat 1,24 hidroxilat de vitamina D – **calcipotriene** utilizat topic pentru afecțiuni ale pielii (psoriazis).

Hormonul–vitamină $1,25(OH)D_3$, numit şi **calciferol** este comercializat sub denumirile Rocàltrol® sau CalcijeX®, putând fi administrat oral sau parental, în rahitism, hipoparatiroidism, malabsorbție sau osteoporoză.

Efecte secundare

Deşi limitele de toleranță sunt destul de largi, se pot obține efecte toxice dacă se administrează doze mari un timp îndelungat. După doze care întrec 0,5mg/zi apar fenomene de hipervitaminoză care constau în: tulburări digestive - anorexie,

Scanned with OKEN Scanner

uscăciunea gurii, greață, vărsături, colici abdominale. Copilul își schimbă comportamentul, devine capricios, trist și taciturn, prezintă o sete foarte vie. Poate să apară și cefalee, însoțită de ameteli. Uneori, cresc valorile tensiunii arteriale și examenele sanguine arată anemie, hipercalcemie, hipercalciurie și fenomene de retenție azotată. La examenul radiologic se observă demineralizarea osoasă, depozite de calciu în rinichi, inimă, plămâni, creier, stomac și vase. Aceste fenomene se instalează la copiii mici după 3-9 zile de supradozaj masiv (la copiii mari în 2-3 săptămâni) și pot determina convulsii și moarte.

Tratamentul hipervitaminozei D se face prin stoparea vitaminizării, evitarea iradierii cu raze ultraviolete, un regim sărac în calciu și bogat în apă. Tulburările sunt reversibile dacă boala a fost surprinsă la timp. Prevenirea acestor vitaminoze se face dacă părinții sunt informați asupra necesității de a calcula cantitatea de vitamină D dată copilului și dacă medicul face o anamneză atentă asupra formelor și cantităților de vitamina D primită de copil în ultimele luni.

14.1.3. Vitamina E

Vitamina E (Tocoferol) este o vitamină liposolubilă care se absoarbe la nivelul intestinului subțire în prezența sărurilor biliare. În organism se depozitează în suprarenală, țesut adipos, miocard, testicule, pancreas.

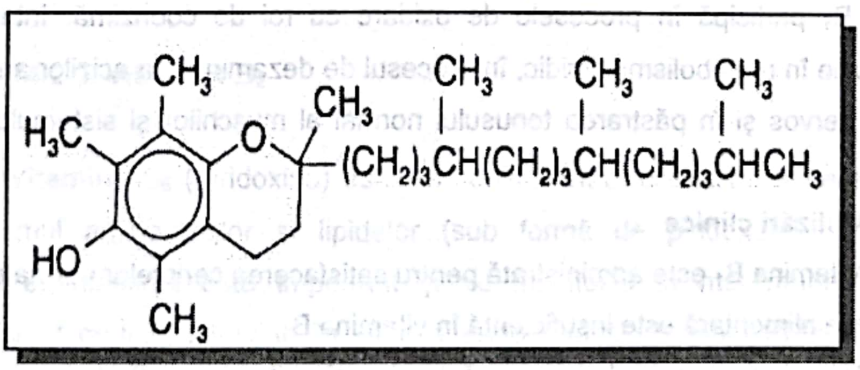


Figura 14.3. Vitamina E (α-Tocoferol)

Acțiuni fiziologice

Vitamina E intervine într-o serie de etape metabolice din metabolismul glucidic și protidic având rolul unui sistem oxidoreductor. I se mai atribuie un rol în mobilizarea grăsimilor din pereții arteriali, rol de protecție a eritrocitului împotriva

Scanned with OKEN Scanner

hemolizei şi rol în absorbţia din intestin a vitaminei A. Utilizările clinice sunt puţine şi nu întotdeauna fondate suficient teoretic şi experimental. Se administrează în miopatii 100-200 mg per os pe zi, iar la sugari ¼ - ½ drajeu pe zi sfărâmat şi bine amestecat cu lapte. În general, însă, trebuie ţinut seama de faptul că o dietă adecvată aduce cantitatea suficientă de vitamină.

14.1.4. Vitaminele K

Sunt descrise la capitolul de medicaţie a sângelui.

14.2. VITAMINELE HIDROSOLUBILE

14.2.1. Vitamina B_1

Vitamina B_1 (Tiamina) este o vitamină hidrosolubilă care se absoarbe la nivelul intestinului subţire sub formă de tiamină liberă. Fosforilată sub formă de cocarboxilază, tiamina se găseşte în mitocondriile celulelor şi în elementele figurate ale sângelui (mai mult în leucocite). Se elimină în cea mai mare parte prin urină.

Rolul fiziologic

Este foarte complex şi deosebit de important la organismul în creştere. Vitamina B_1 participă în procesele de oxidare cu rol de coenzimă. Intervine pe această cale în metabolismul lipidic, în procesul de dezaminare a acizilor aminaţi, ca mediator nervos şi în păstrarea tonusului normal al muşchilor şi sistemului nervos central.

Utilizări clinice

Vitamina B_1 este administrată pentru satisfacerea cerinţelor normale la copiii a căror raţie alimentară este insuficientă în vitamina B_1.

Vitamina se mai administrează în hipo şi avitaminoza B_1 (prin exocarenţă, enterocarenţă, endocarenţă) precum şi pentru efecte farmacologice în insuficienţă cardiacă, miocardită, distrofie, hepatite, nevrite periferice, encefalite, zona zoster. Este utilizată de asemenea în sinaptanalgezie, care este o metodă de anestezie generală intravenoasă ce constă din administrarea tiaminei – substanţă sinaptolitică – cu un analgezic de sinteză – fentanilul. Preparatul se găseşte sub formă de comprimate sau fiole de 25 mg şi 100 mg. Formele injectabile sunt indicate atunci

Scanned with OKEN Scanner

când calea orală nu poate fi utilizată sau sunt tulburări ale absorbției (**atenție: i.v. poate da şoc anafilactic la copii sub 3 ani**).

14.2.2. Vitamina B_2

Vitamina B_2 (Riboflavina) este repede absorbită din intestin; absorbția diminuă în caz de diaree, vărsături sau aclorhidrie. Se depozitează în cantități limitate, excesul fiind eliminat prin urină.

Acțiuni fiziologice

Viamina B_2 este constituient al citocromilor, intervenind astfel în procesele de oxido-reducere tisulară. Are importante relații cu metabolismul acizilor graşi, al proteinelor, al acizilor aminați; joacă de asemenea rol în sinteza hemoglobinei şi în metabolismul retinei, cristalinului şi corneei. Din aceste roluri fiziologice se deduc şi indicațiile clinice, vitamina fiind utilizată în ariboflavinoză, distrofie şi anumite boli oculare.

Reacții adverse

Preparatele de vitamină B_2 nu sunt toxice, dar uneori s-au semnalat grețuri, prurit, oligurie sau pareze. Unii autori consideră că tetraciclina, având formulă asemănătoare cu a vitaminei B_2 ar putea juca rol de antivitamină şi se crede că stomatitele apărute în cursul acestor tratamente ar fi de fapt simptome de avitaminoză B_2.

14.2.3. Vitamina B_6

Vitamina B_6 (Piridoxina) este un constituent al coenzimelor care au rol în metabolismul aminoacizilor şi lipidelor (sub formă de piridoxal-5-fosfat). Rolul fiziologic al vitaminei este important şi se manifestă la mai multe nivele: în metabolismul proteic, intervine în sinteza endogenă a vitaminei PP şi în sinteza serotoninei. Intervine, de asemenea, în sinteza acidului arahidonic, în metabolismul glucidelor, în sinteza hemoglobinei şi în unele procese imunitare. Utilizările clinice sunt date de convulsiile piridoxinodependente ale noului născut (când se administrează 5-100 mg/zi), în anemiile macrocitare, în cursul tratamentului cu izoniazidă (antagonist al piridoxinei), în urticaria cronică, în miopatii, coree, vărsături postanestezice. În pelagră se utilizează asociată cu vitamina PP. În profilaxia şi

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul carențelor se utilizează doze de 5-10 mg /zi. În general, nu dă fenomene toxice, citându-se doar amețeli în cazul dozelor mari.

14.2.4. Acidul folic şi vitamina B_{12}

Sunt tratate pe larg la capitolul de medicație a sângelui.

14.2.5. Vitamina PP

Vitamina PP (Nicotinamida) este repede absorbită din intestinul subțire; se depozitează în cantitate limitată şi poate fi sintetizată în organism plecându-se de la triptofan. Este un constituent activ al NAD-ului şi NADP-ului, coenzime cu rol deosebit de important în metabolismul glucidic şi proteic. Lipsa sau carența de vitamină PP (prin carență de absorbție sau utilizare) duce la apariția pelagrei, boală caracterizată prin asocierea leziunilor cutanate cu tulburări digestive şi nervoase.

Utilizările clinice ale vitaminei PP constau în primul rând în tratarea pelagrei şi simdroamelor pelagroide în care se recomandă doze foarte mari administrate timp de 5-10 zile în asociere cu alte vitamine din grupul B. Mai este utilizată în tratamentul stomatitei aftoase, enterocolitei, sprue, dermatoze, degerături. Ca fenomene secundare se citează înroşirea bruscă a tegumentelor din jumătatea superioară a corpului (datorită acțiunii vasodilatatoare), senzația de căldură, prurit, greață, erupții urticariene. Aceste tulburări dispar după 2-3 ore de la administrarea preparatului. Tratamentul îndelungat cu doze mari poate duce la hipertrofia ficatului şi la procese de degenerare conjunctivă şi grasă la acest nivel.

14.2.6. Vitamina C

Vitamina C (Acidul ascorbic) este repede absorbită, absorbția fiind micşorată în caz de accelerare a tranzitului intestinal. Se consideră că nivelul sangvin reflectă aportul zilnic, în timp ce concentrația din leucocite arată nivelul din țesuturi. Cantități mai mari se găsesc la nivelul glandelor endocrine. Excesul se secretă rapid prin urină.

Acțiuni fiziologice

Se cunosc mai multe procese unde vitamina C joacă un rol important şi cercetările din ultima vreme au dat la iveală şi alte etape metabolice în care vitamina C exercită un rol de seamă. Vitamina C este un factor necesar al metabolismului

Scanned with OKEN Scanner

celular şi joacă rolul de transportor de hidrogen în toate ţesuturile. Acest rol este foarte important pentru formarea colagenului, a osului, a dinţilor şi a pereţilor vasculari. Vitamina C participă la biosinteza cimentului intercelular, facilitează absorbţia fierului, determină transformarea acidului folic în acid folinic, intervine în metabolismul tirozinei şi fenilalaninei, iar la sugari intervine în activitatea succinildehidrogenazei şi a fosfatazei serice.

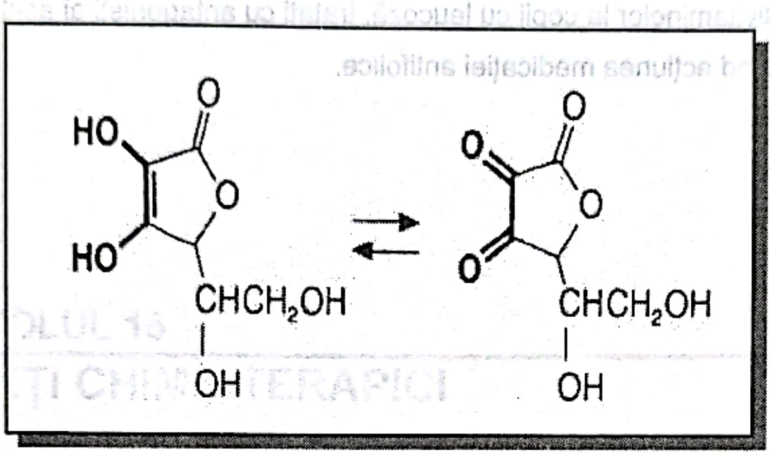


Figura 14.4. Vitamina C (Acid ascorbic)

14.2.7. Vitamina P

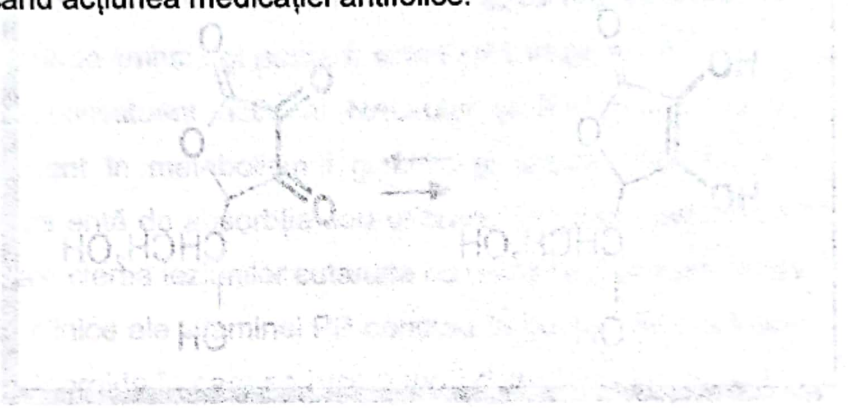
Vitamina P cuprinde un grup de derivaţi flavonici dintre care mai cunoscuţi sunt rutinul şi esculetolul. Vitamina P are rol fiziologic în permeabilitatea şi rezistenţa peretelui capilarelor. Nevoia zilnică este de 10-20 mg pentru rutin, care se recomandă în tratamentul scorbutului, a purpurelor prin fragilitatea capilară şi a unor afecţiuni cutanate.

14.2.8. Preparatele polivitaminice

Dacă se ţine seama de faptul că în practica pediatrică se întâlnesc cel mai adesea nu insuficienţe ale unei singure vitamine, ci pluricarenţe, apare necesară prezenţa unui preparat care să permită administrarea simultană a mai multor vitamine. Există numeroase specialităţi farmaceutice în diverse forme de prezentare cum sunt: Polivitamine, Cavit 9, Viplex, Complex B, Cedecalcin.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatele polivitaminice au avantajul folosirii uşoare dar, având formule standard, nu pot fi adaptate necesităţilor şi pentru acest fapt nu trebuie folosite ca preparate de rutină la copii. Aceste produse vor fi administrate în timpul creşterii, activităţii fizice sportive sau în infecţiile acute. Preparatele sub formă de drajeuri trebuie pisate când se administrează copiilor sub 3-4 ani. O prudenţă deosebită se va manifesta la copiii cu alergii de origine alimentară deoarece unele vitamine (în special B_1) pot da fenomene de sensibilizare. Este de asemenea contraindicată administrarea polivitaminelor la copii cu leucoză, trataţi cu antagonişti ai acidului folic, acestea împiedicând acţiunea medicaţiei antifolice.



Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 15
AGENȚI CHIMIOTERAPICI

Agenții terapeutici din această grupă sunt folosiți împotriva microbilor, viruşilor, paraziților, fungilor şi sunt substanțe chimice de origine naturală sau sintetică. Deşi originea virală a cancerului este doar parțial valabilă, şi substanțele antineoplazice vor fi descrise tot în grupul agenților chimioterapici.

Clasificare

Prin aceasta se urmăreşte trecerea în revistă a grupelor de chimioterapice în funcție fie de agentul microbian asupra căruia acționează, fie funcție de structura chimică a preparatelor.

Deosebim următoarele grupe de substanțe:

- antiseptice şi dezinfectante
- sulfamide
- chinolone
- antibiotice
- antituberculoase

Scanned with OKEN Scanner

- antileproase
-antiparazitare (antifungice, antihelmintice, trichomonicide, antiamoebiene, paraziticide)
- antivirale
- anticanceroase.

15.1. ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE

Substanţele din acest grup nu posedă selectivitate de acţiune.

Prin **dezinfectant** se înţelege o substanţă înzestrată cu proprietatea de a ucide microorganismele din mediul din afara organismului.

Antisepticele cuprind substanţe care posedă proprietatea manifestată atât "in vivo" cât şi "in vitro" de a inhiba creşterea bacteriilor.

Substanţele din această categorie pot acţiona atât pe suprafaţa cât şi în interiorul macroorganismului. În funcţie de concentraţie unele substanţe din acest grup pot prezenta proprietăţi fie antiseptice, fie dezinfectante. Acţiunea lor este dependentă de timpul de contact dintre substanţă şi agentul microbian, de temperatura mediului şi de concentraţia substanţei ş.a.

Un **antiseptic ideal** trebuie să fie o substanţă stabilă chimic, care să prezinte proprietatea de a fi letal pentru bacterii chiar şi la diluţii mari, să nu fie iritant, să nu păteze şi să nu degradeze suprafeţele, să nu fie urât mirositor, să fie activ şi în prezenţa altor proteine străine şi să aibă un preţ convenabil. Deocamdată nu există vreun preparat care să întrunească toate aceste condiţii, substanţele descrise în continuare prezentând doar parţial unele dintre calităţile cerute unui antiseptic sau dezinfectant.

15.1.1. Alcooli

Alcoolul etilic în concentraţie de 70% prezintă o acţiune bactericidă, acţiune care se exercită în câteva minute la temperatura de 30^0. Nu influenţează sporii bacteriilor şi ciupercilor, dar distruge bacilul tuberculozei şi unele virusuri. Este folosit pentru dezinfecţia tegumentelor şi a instrumentarului. Mai este utilizat în stomatologie ca anestezic local, deshidratant al cavităţilor dentare şi astringent.

Alcoolul izopropilic în concentraţie de 70-90% este un bun dezinfectant pentru instrumentar fără a afecta însă sporii.

Propilenglicolul şi trietilenglicolul sunt utilizaţi sub formă de vapori pentru dezinfectarea aerului.

Scanned with OKEN Scanner

15.1.2. Aldehide

Aldehida formică 1-10% are capacitatea de a ucide microbii şi sporii în 1-6 ore prin precipitarea proteinelor. Substanţa este folosită pentru dezinfectarea instrumentelor şi localurilor. Sub forma cunoscută sub denumirea de formalină (37%) era utilizată la conservarea pieselor anatomice. Intră în compoziţia diverselor paste utilizate în stomatologie împreună cu oxid de zinc, timol, glicerină şi cocaină.

15.1.3. Acizi

Acidul boric în concentraţie 3% este folosit pentru comprese sau spălături, iar în concentraţie de 10%, inclus în unguente sau pudre, este utilizat în diverse afecţiuni dermatologice. Acumularea borului în organism după administrări de durată, poate produce tulburări serioase manifestate prin dureri, hipotensiune, hipertermie şi chiar convulsii. Ţinând seama că aceste fenomene se produc cu mai mare intensitate la copiii mici, se va evita utilizarea excesivă a pudrelor de acid boric şi de asemenea nu se va spăla mamelonul mamei cu soluţie de acid boric înainte de supt.

Acidul salicilic posedă proprietăţi antiseptice (0,5 – 1%), antifungice şi cheratolitice (10 – 30%), fapt pentru care este folosit mai ales în dermatologie, inclus în diverse preparate cum sunt pasta Lassari sau în preparatul comercial Clavusin utilizat pentru tratamentul bătăturilor.

Acidul undecilenic este un acid gras nesaturat care aplicat pe tegumente reface pH-ul normal al acestora şi împiedică dezvoltarea ciupercilor patogene.

În concentraţie de 10 – 20% este înglobat în diverse unguente.

15.1.4. Derivaţi halogenaţi

Iodul este unul dintre cele mai active germicide. O soluţie de 1/20.000 omoară bacteriile într-un minut şi sporii în 15 min. Sub formă de tinctură de iod (iod 2%, iodură de sodiu 2,4% în alcool) este un foarte bun dezinfectant al pielii. Există însă posibilitatea apariţiei unor dermatite la indivizii hipersensibili.

Accidental se pot produce intoxicaţii cu tinctură de iod, care se manifestă prin fenomene de colaps şi insuficienţă renală. Tratamentul intoxicaţiei se face prin administrarea orală sau i.v. de tiosulfat de sodiu precum şi prin terapie simptomatică. Se mai foloseşte un preparat complex de iod numit iod PVP (iod legat cu polivinil

Scanned with OKEN Scanner

pirolidon) din care în mediu apos se eliberează iodul liber. Este folosit ca dezinfectant preoperator cât şi pentru dezinfectarea părului, pielii, mucoasei vaginale etc. Prezintă avantajul că nu dă reacţii de hipersensibilitate.

Clorul sub formă de gaz este foarte toxic şi nu este utilizat. Sub forma **acidului hipocloros** îşi exercită o puternică acţiune bactericidă pentru multe microorganisme, inclusiv pentru bacilul Koch. În prezenţa proteinelor distruse activitatea este mult redusă. Sărurile acidului hipocloros sunt utilizate pentru dezinfectarea plăgilor, a sputei, puroiului, urinei, sângelui şi a încăperilor. Sub forma unor tablete de **cloramină** (Halazone) este utilizat la dezinfectarea apei (o tabletă de 4 mg dezinfectează în timp de o oră 1 litru de apă). Ca dezinfectant se mai utilizează şi varul cloros.

15.1.5. Agenţi oxidanţi

Sunt substanţe care acţionează prin eliberarea oxigenului atomic care blochează sistemele enzimatice ale germenilor microbieni. Din această grupă se folosesc apa oxigenată (3%), perboratul de sodiu şi permanganatul de potasiu 1/5000. Aceste preparate se folosesc la spălarea rănilor ca dezinfectante. Apa oxigenată posedă şi calitatea de a fi hemostatic local (utilă în epistaxis şi hemoragii gingivale) şi de a decola pansamentele aderente. Nu au putere de pătrundere în ţesuturi şi acţiunea lor este de scurtă durată.

15.1.6. Metale grele

Mercurul. Derivaţii care conţin mercur acţionează blocând grupările SH atât la bacterii cât şi la gazde, fapt pentru care sunt folosite folosite pentru uz extern. Oxicianura de mercur în concentraţie de 1/10.000 s-a folosit pentru spălături uretrale, vaginale, vezicale, iar în concentraţii ceva mai mari pentru dezinfecţia mâinilor. Fenilmercurboratul este utilizat pentru dezinfecţia mucoaselor, pentru păstrarea instrumentelor sterile de metal şi cauciuc. Intră în compoziţia preparatului Fenosept în concentraţie de 2 ‰. Unele săruri de mercur se folosesc în industria medicamentelor.

Tiomersalul este de asemenea un preparat care conţine mercur, utilizat la dezinfecţia mucoaselor, a instrumentarului şi pentru conservarea serurilor şi vaccinurilor.

Scanned with OKEN Scanner

Argintul. Ionii de argint în cantitate mică posedă capacitatea de a distruge microbii. Se folosesc atât săruri organice (protargol, colargol, în oftalmologie şi ORL) şi anorganice (azotatul de argint folosit în concentraţii de 1/100.000 pentru spălături precum şi pentru prevenirea oftalmiei gonococice). Sub formă de sulfamide argentice este utilizat în tratamentul arsurilor.

15.1.7. Derivaţii fenolici

Fenolul denaturează proteinele şi este folosit datorită toxicităţii sale numai pentru uz extern (în concentraţie 1 – 2% pentru dezinfecţia materiilor fecale, a instrumentarului şi a localurilor). Mirosul greu de suportat şi faptul că atacă metalele, a făcut să fie din ce în ce mai puţin utilizat. Continuă să fie inclus într-o serie de preparate stomatologice cum este amestecul Bonain (fenol, mentol şi cocaină în părţi egale). Mai utilizaţi sunt produşii fenolici sintetici care au un spectru mai larg de acţiune fiind în acelaşi timp mai puţin toxici pentru mucoase şi tegumente.

Hexaclorofenul este o substanţă de 100 de ori mai activă decât fenolul, este insolubil în apă dar solubil în solvenţi organici şi săpunuri. Inclus în săpunuri lichide este utilizat în chirurgie fiind deosebit de apreciat datorită faptului că se depune pe piele, exercitând o acţiune bacteriostatică de lungă durată. Mai este inclus de asemenea într-o serie de preparate cosmetice (săpunuri, creme de ras, şampoane). Este utilizat sub formă de pudră după baia nou-născuţilor (3%) dar necesită prudenţă deoarece resorbţia sa poate duce la efecte toxice grave. **Clorhexidinul** (Hibitan) este un preparat utilizat în terapia infecţiilor vezicale (0,02%) cât şi pentru dezinfecţia instrumentarului (0,1%).

Crezolii sunt derivaţi ai fenolului în poziţia orto-, meta-, para-. Sunt de 3 ori mai antiseptice decât fenolul, având în acelaşi timp proprietăţi anesteziante. Sunt utilizaţi în stomatologie pentru tratamente pulpare şi în obturările canalelor dentare. **Creolina** este un amestec de crezoli, hidrocarburi aromate şi săpunuri şi se întrebuinţează la dezinfecţia localurilor.

Rezorcinolul este o substanţă cristalină, solubilă în apă, utilizată ca antipruriginos şi cheratolitic. Intră în compoziţia unor colutorii, fiind un bun antiseptic bucal.

Scanned with OKEN Scanner

15.1.8. Agenţi tensioactivi

Substanţele din această grupă se folosesc ca agenţi de înmuiere şi detergenţi. Sunt incompatibili cu săpunurile, datorită faptului că detergenţii sunt agenţi cationic, în timp ce săpunurile sunt agenţi anionici. Aceşti agenţi modifică tensiunea superficială existentă la suprafaţa membranelor celulare, modificare care explică acţiunea bacteriostatică. Sunt utilizaţi ca antiseptice pentru dezinfecţia instrumentelor, membranelor, mucoasei şi a pielii. La nivelul pielii prezintă dezavantajul de a forma o peliculă sub care uneori pot supravieţui microbii. Nu sunt eficienţi asupra sporilor, fungilor şi a bacilului Koch. Dintre preparatele folosite amintim **Clorura de benzalkoniu** (Zephiran), **Clorura de cetilpiridiniu** şi **Bromura de fenododecinium** (Bromocet), precum şi altele prezentate în tabelul anexat.

Tabel nr. 15.1. Agenţi tensioactivi. Compuşi ai amoniului cuaternar

Nume generic	Specialitate sau preparat	Indicaţii terapeutice	Concentraţii eficiente
Benzalkonium (clorură de)	Zephiran(R)	Conservarea instrumentelor (imersiune prelungită)	1/750
		Dezinfecţie preoperatorie	1/750
		Mucoasă bucală	1/10.000
		Mucoasa vezicală, uretrală sau vaginală	1/20.000-1/2.000
		Pensare umedă, mucoase, piele	1/10.000-1/5000
Cetilpiridium	Cepacol(R)	Mucoasa bucală	1/2000
Cetrimidă	Cetrabrom(R) Salvon(R)	Mucoasa bucală	1/2500
		Mucoase şi piele	1/100
Clorhexidină (gluconat de)	Hibitane(R)	Conservarea instrumentelor (imersiune prelungită).	1/5000
		Pansare umedă	1/2000
		Dezinfecţie preoperatorie	1/100
Dequalinium (clorură de)	Dequadin(R)	Mucoasa bucală	1/200
Domifen	Bradosol(R)	Mucoasa bucală	1,5mg/romb
		Dezinfecţie preoperatorie	1/1000
Methylbenzethonium (clorură de)	Vi-Medin(R)		
Triclobisonium (clorură de)	Triburon(R)	Mucoasa vezicală, uretrală sau vaginală	1/1000

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. 15.2. Antiseptice urinare

Nume generic	Specialitate sau preparat	Indicaţii	Posologie, doză medie adult	Cale adm	Particularităţi
Methenamin (hipurat de)	Hip-Rex	Tratament supresiv al infecţiilor urinare cornice, mai ales a celor cauzate de Escherichia coli	1g de 2 ori/zi	Oral	Este eficace numai când urina este acidă (pH inferior lui 5,5).
Methenamin (mandelat de)	Mendelamin(R)		1g de 4 ori/zi	Oral	Urina poate fi acidifiată administrând comprimate de vit. C. pH-ul urinar trebuie să fie verificat periodic
Nalidixic (acid)	Negram(R)	Tratamentul infecţiilor urinare cauzate de microorganisme sensibile la acidul nalidixic (mai ales Proteus)	1g de 4 ori/zi timp de 1-2 săptămâni, apoi 1g/zi.	Oral	
Nitrofurantoină	Furanex(R)	Pielonefrite şi cistite cauzate de microorganisme sensibile la nitrofurantoină	50-100mg de 4 ori/zi, la mese şi la culcare	Oral; I.v. dacă adm. orală nu este posibilă	Nitrofurantoina colorează urina în brun. Trebuie să se adm. în mijlocul mesei sau cu un pahar de lapte pentru a reduce iritaţia gastrică. Un trat. de 14 zile este în general suficient.
Fenazopiridină (clorhidrat de)	Phenazo(R) Pyridium(R)	Puţin eficace ca antiseptic urinar. Utilizat ca analgezic urinar concomitent cu antiinfecţioase	200mg de 3 ori/zi, înaintea meselor, timp de 4-6 zile	Oral	Trebuie oprită administrarea fenazopiridinei când simptomele infecţiei sunt controlate de agentul antiinfecţios (4-6 zile). Prep. colorează urina în roşu sau oranj.

15.1.9. Nitrofuranii

Aceşti compuşi au proprietăţi bactericide şi bacteriostatice cu spectru larg de acţiune (mai puţin Pseudomonas şi Proteus). Administraţi per os se absorb bine din intestin şi se elimină prin urină. **Nitrofurantoinul** (antiseptic urinar), **Furazolidonul** (dezinfectant pentru răni superficiale), **Nitrofuroxinul** (activ şi asupra

Scanned with OKEN Scanner

candidozelor vaginale) sunt câțiva din agenții acestui grup. Preparatele de mai sus sunt contraindicate în insuficiență renală, anurie și oligurie; nu se vor administra în timpul sarcinii și nici la copii.

15.1.10. Coloranți

Sunt substanțe care posedă acțiune bacteriostatică sau bactericidă și sunt utilizate ca antiseptice externe. Dintre coloranții mai des folosiți citățm: **Violetul de gențiană**, **Violetul de metil** și **Cristalul violet**. Aceşti coloranți acționează în diluții de 1 x 10^6 asupra streptococului, stafilococului, bacilului difteric etc. Au dezavantajul colorării dinților când sunt utilizați în stomatologie.

Acridina și **Rivanolul** sunt dintre cei mai eficienți coloranți utilizați pentru dezinfecția plăgilor și a instrumentarului. Au și proprietăți antimicotice. **Albastrul de metilen** este un dezinfectant fenotiazinic utilizat și ca antiseptic și antifungic de uz extern.

15.1.11. Clorchinaldolul

Clorchinaldolul (Saprosan$^{(R)}$) este un derivat de chinoleină. Este o substanță cu acțiune bacteriostatică sau bactericidă asupra stafilococilor și streptococilor. Posedă și proprietăți antifungice. Se administrează pentru acțiune locală înglobat în unguente sau pulberi și ca dezinfectant intestinal în enterocolite, diaree estivală, dizenterie amoembiană, candidoză și lambliază. Efectele adverse sunt tulburări gastro-intestinale, alergice și mai rar nevrite periferice sau nevrita nervului optic.

Scanned with OKEN Scanner

15.2. SULFAMIDE

Sulfamidele sunt un grup de compuşi care au o formulă asemănătoare cu a acidului paraaminobenzoic şi care sunt dotaţi cu acţiune bacteriostatică. În 1932 a fost sintetizat primul colorant cu grupare sulfonamidă iar în 1935 Domagk a demonstrat acţiunea asupra streptococului hemolitic. De atunci au fost sintetizate şi utilizate peste 150 de diferite sulfamide, deşi pentru un timp utilizarea lor a trecut pe planul al doilea odată cu efervescenţa provocată în terapie de apariţia antibioticelor. Costul scăzut şi eficienţa lor în infecţiile cele mai răspândite au făcut ca sulfamidele să-şi reia rolul lor destul de important în terapia antiinfecţioasă, mai ales după descoperirea inhibitorilor de dihidrofolic-reductază cu care se folosesc concomitent.

Structură

Sulfamida "mamă", este formată dintr-un ciclu benzoic care la o extremitate se leagă de o grupare – SO_2 NH_2, iar la cealaltă extremitate (în poziţia para) se leagă de o amină primară.

În general, sulfamidele se comportă ca acizii slabi care au posibilitatea de a forma săruri (utilizată mai frecvent este sarea sodică deoarece este solubilă şi serveşte la prepararea produselor injectabile).

Se pot face substituiri la ambele capete ale moleculei, substituiri care conferă moleculei calităţi noi exploatabile în terapeutică. Astfel, s-a procedat la următoarele substituiri:

A. **Substituiri la gruparea sulfamidă.** Aceste modificări au dus la obţinerea unor preparate utilizabile în tratamentul infecţiilor generalizate. Din acest grup fac parte sulfatiazolul, sulfadiazina, sulfamerazina, precum şi sulfamidele retard (sulfametazina, sulfadimetoxina, sulfametoxipiridazina).

B. **Substituiri la gruparea amino.** Aceste substituiri au dus la apariţia unor sulfamide de o deosebită eficienţă terapeutică în infecţiile tractului urinar. Dintre acestea citâm sulfacetamida şi sulfizoxazona (Neoxazol).

Scanned with OKEN Scanner

C. **Substituiri la ambele capete ale moleculei.** Aceste modificări au dus la apariția unor sulfamide care au pierdut capacitatea de absorbție din intestin rămânând însă deosebit de eficiente în tratamentul infecțiilor intestinale. Din cadrul acestui grup amintim: succinilsulfatiazolul, formosulfatiazolul, ftalilsulfatiazolul.

Farmacocinetică

Cu excepția preparatelor pentru uz intestinal, celelalte sulfamide se absorb bine la nivel intestinal, 80-90% din substanță ajungând în sânge. Concentrația sangvină maximă după diazine se realizează în 3-4 ore, pentru preparatele retard fiind însă necesar un timp dublu.

La nivel hepatic sulfamidele suferă un proces de acetilare, proces care este în funcție de preparatul sulfamidic. Astfel sulfatiazolul este metabolizat în acest fel în proporție de 30% în timp ce diazinele în proporție de 10-25%. Eliminarea sulfamidelor poate fi mai rapidă (100-300 mg%) la antisepticele efective urinar, şi mai lentă (10-20 mg%) la restul sulfamidelor. Eliminarea este mai rapidă la copii şi mai înceată la bătrâni.

Derivații acetilați a căror solubilitate în apă este foarte mică pot precipita în căile urinare în condițiile unei diureze scăzute (cristalurie). Acest neajuns se poate preveni prin alcalinizarea urinii şi ingestia suficientă de apă. Sulfamidele prezintă şi un ciclu enterohepatic, un mic procent eliminându-se şi prin fecale. De asemenea, sulfamidele se mai pot elimina prin salivă, transpirație, lapte.

Acțiune farmacodinamică

Sulfamidele îşi exercită acțiunea principală bacteriostatică asupra microbilor prin competiție cu acidul paraaminobenzoic în cadrul etapelor de sinteză a acidului folic.

Prin integrarea sulfamidelor se formează analogi nefuncționali ai acidului folic, care este un factor metabolic indispensabil pentru formarea acizilor nucleici. Acest proces de sinteză se numeşte "sinteză letală".

Celulele organismului gazdă, ca şi unele bacterii care nu sintetizează acidul folic şi sunt dependente de aportul exogen, nu sunt sensibile la acțiunea toxică a sulfamidelor. În alte suşe bacteriene se selecționează mutanți rezistenți care, fie că produc cantități foarte mari de acid paraaminobenzoic, fie inactivează sulfamidele.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. 15.3. Sulfamidele

Grupa A: Absorbţie şi excreţie rapidă (concentraţie ridicată în urină)

Nume generic	Specialitate sau preparat	Cale adm.	Posologie, doză medie, adult	Particularităţi
Sulfaclorpiridazină	Cosulfa(R)	Oral	2 până la 4g. const. apoi 2 până la 4 g/zi	
Sulfadiazină	Sulfadiazină Solu-Diazină(R) (Sulfadiazină sodică)	Oral i. v.	2 până la 4g. const. apoi 4 până la 6g/zi.	Utilizată în infecţiile sistemice
Sulfamethizol	Thiosulfil(R)	Oral	1,5 până la 4 g /zi	Foarte eficace contra infecţiilor urinare
Sulfamethoxazol	Gantanol(R)	Oral	2g const., apoi 2 până la 3g/zi.	Uneori asociată cu trimetoprim.
Sulfamoxazol	Sulfune	Oral	2g. const.,apoi 1g/zi	
Sulfisomidină	Elkosin(R)	Oral	2g. const., apoi 4g/zi	
Sulfizoxazol	Gantrisin	Oral s.c i.v	2g. const., apoi 4g const. apoi 4 până la 8 g/zi	Foarte eficace contra infecţiilor urinare

Grupa B: Absorbţie rapidă şi excreţie lentă (concentraţie sanguină ridicată)

Nume generic	Specialitate sau preparat	Cale adm	Particularităţi
Sulfadimethoxină	Madribon(R)	Oral	Pericol de acumulare şi de efecte toxice
Sulfamethoxipiridazină	S.D.M.	Oral	

Grupa C: Absorbţia virtual nulă (concentraţie ridicată la nivelul intestinului gros)

Nume generic	Specialitate sau preparat	Cale adm.	Posologie doză medie, adult	Particularităţi
Ftalilsulfatiazol	Sulfathalidină(R)	Oral	3 până la 7g/zi	Sterilizarea preoperatorie a intestinului gros (eficacitate nedemonstrabilă).
Salicilazosulfapiridină	S.A.B. – 500(R)	Oral	2g/zi	Utilizată în tratamentul colitei ulceroase
Succinilsalfathiazol	Sulfamuxidină(R)	Oral	0,25g/kg/zi	Sterilizarea preoperatorie a intestinului gros, mai puţin eficace decât ftalilsulfathiazoliul
Sulfapiridină	Dagenan(R)	Oral	1-2 g/zi	Tratamentul dermatitei herpetiforme

Scanned with OKEN Scanner

Grupa D: Sulfamide cu utilizare restrânsă

Nume generic	Specialitate sau preparat	Cale adm	Posologie, doză medie, adult	Particularităţi
Mafenidă (acetat de)	Sulfamylon(R)	Local	Aplicaţii de 2 mm grosime	Agent bacterian local pentru tratamentul auxiliar al arsurilor. Foarte eficace contra pseudomonei aeruginosa.
Sulfacetamidă sodică	Sulfamyd(R)	Oftalmic	Aplicaţie locală 2 picături din sol. de 10% sau 30%	Tratamentul infecţiilor oftalmice.
Sulfadiazină de argint	Sulf-diazină	Local	Aplicaţii de 1 mm grosime	Aceleaşi întrebuinţări ca mafenida, dar mai puţin dureros la aplicaţie

Efecte adverse

Se cunosc trei categorii de efecte adverse în urma tratamentului cu sulfamide:

- **Efectele alergice** se produc prin sensibilizare (mai ales după administrarea în pomezi sau pudre) şi constau în tulburări cutanate, prurit, roşeaţă, stare de rău, febră, frisoane şi mai rar tulburări sangvine;
- **Efecte toxice** care apar după doze prea mari şi constau în greţuri, vărsături, tulburări nervoase, stare de rău general, tulburări renale (precipitarea sulfamidelor în tubii renali duce la formarea de concreţiuni ce pot da naştere la colici). Foarte rar se citează efecte medulotoxice (leucopenie, granulocitopenie, purpură trombocitopenică);
- Efecte **datorate perturbării florei proprii** care sunt consecinţa dezvoltării exagerate a florei insensibile la sulfamide. De asemenea se mai poate observa avitaminoză K şi uneori apariţia de invazii fungice.

În farmacii se găsesc următoarele preparate: Sulfatiazol, Neoxazol, Sulfametin, Ftalisulfatiazol, Sulfacetamidă şi Plurisulfan.

Scanned with OKEN Scanner

15.3. TRIMETOPRIMUL ŞI PIRIMETAMINA

Trimetoprimul şi pirimetamina sunt derivaţi benzil-pirimidinici care inhibă dehidrofolicacid-reductaza bacteriilor de mii de ori mai eficient decât enzima umană.

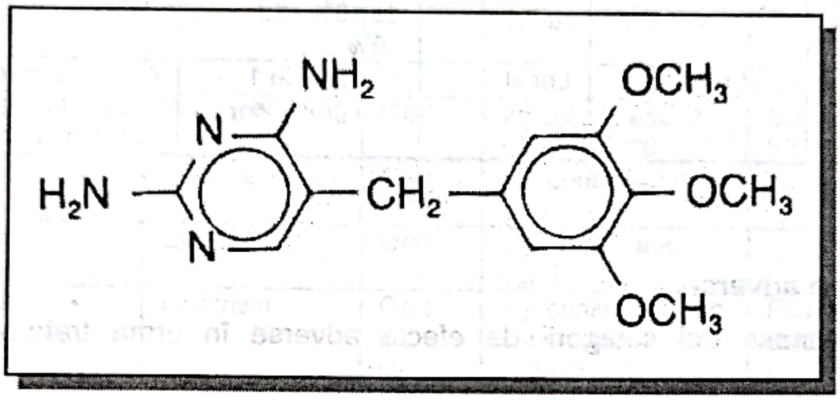


Figura 15.1. Trimetoprim

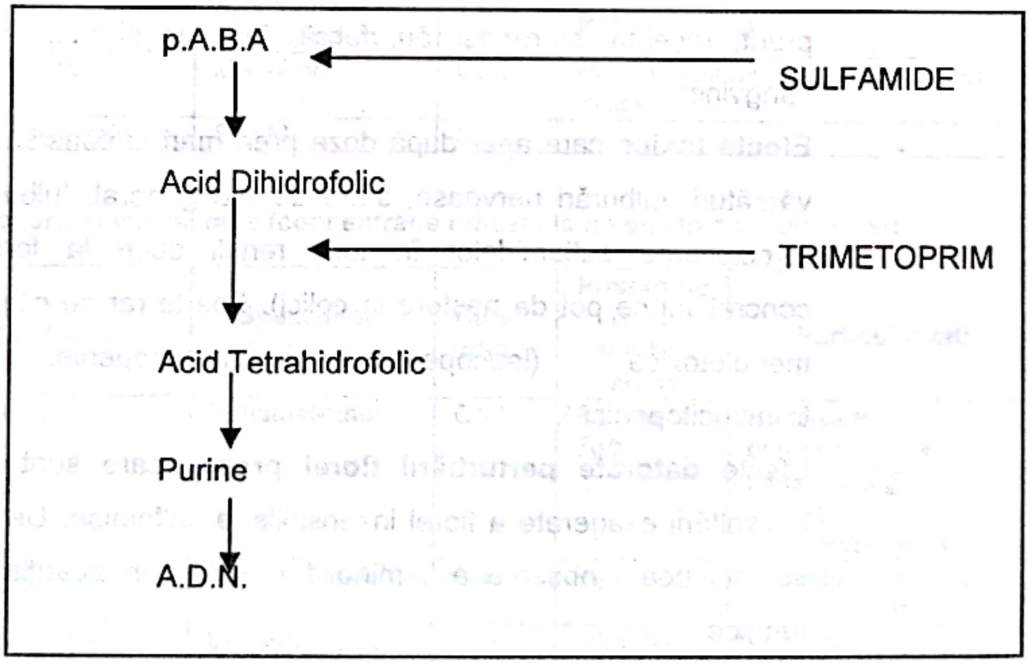


Figura 15.2. Mecanismul de acţiune al asocierii sulfamide-trimetoprim

Administrate concomitent cu sulfamidele au un efect sinergic în acţiunea asupra microorganismelor sensibile. Alte date despre aceste substanţe se găsesc în tabelul anexat.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 15.4. Trimetoprim / sulfametoxazol

Specialitate sau preparat	Cale de administrare	Posologie, doză medie, adult
Bactrim(R) Septra(R)	Oral	2 cp. la 12 ore, timp de 10 până la 14 zile
Bactrim DS(R) Septra(R)	Oral	1 cp. la 12 ore, timp de 10 până la 14 zile.

Scanned with OKEN Scanner

15.4. CHINOLONELE

Sunt inhibitori ai sintezei acizilor nucleici bacterieni si au activitate bacteriostatică.

15.4.1. ACIDUL NALIDIXIC (Negram)

Mecanism de actiune

Chinolonele inhibă activitatea ADN-girazei (ADN-topoizomeraza II) în timpul replicării ADN-ului bacterian. Derivatul resposabil pentru această activitate este acidul 7-hidroxinalidixic, produs metabolic în urma hidroxilării acidului nalidixic.

Farmacocinetică

Acidul nalidixic se absoarbe pe cale orală. Concentrațiile plasmatice nu sunt active terapeutic decât la doze care depăşesc nivelul toxic. Se concentrează în urină, de aceea este utilizat ca antiseptic urinar.

Efecte adverse

Rezistența un este fenomen frecvent.

Mai pot apare: grețuri, vărsături, dureri gastrointestinale, rush cutanat, febrilitate. În caz de insuficiență renală activitatea lor este prelungită.

Indicații

Infecții urinare cu germeni gram-negativi.

15.4.2. FLUOROCHINOLONE

Sunt substanțe de sinteză, derivați fluorinați ai acidului nalidixic: norfloxacin, ciprofloxacin, enoxacin, ofloxacin, lomefloxacin.

Mecanism de actiune

Sunt inhibitori ai AND-topoizomerazei II.

Scanned with OKEN Scanner

Spectru de acţiune

Au acţiune bactericidă. Microorganismele gram-negative sunt mai sensibile decât bacteriile gram-pozitive. Prezintă şi o acţiune slabă asupra germenilor anaerobi.

Farmacocinetică

Au o bună biodisponibilitate în administrarea orală, cu excepţia norfloxacinului. Absorbţia se face la nivel gastrointestinal. $T_{1/2}$ pentru ciprofloxacin şi norfloxacin este de 3,3 ore, pentru ofloxacin de 5 ore şi perfloxacin 10,5 ore. Medicamentele se concentrează în special în rinichi, prostată şi plămân. Toate chinolononele se concentrează în fagocite. Majoritatea nu trec bariera hematoencefalică (excepţie ofloxacinul care realizează în LCR 90% din concentraţia serică).

Se elimină în principal pe cale urinară (prin secreţie, care poate fi blocată cu probenecid).

Indicaţii

Fluorochinolonele sunt eficiente în infecţiile tractului urogenital şi gastrointestinal cauzate de germeni gram-negativi în special (gonococi, E. coli, Klebsiela, Campylobacter, Enterobacter, Pseudomonas, Salmonella, Shigella). Mai sunt folosite pentru infecţii ale aparatului respirator, infecţii ale ţesuturilor moi. Eficienţa lor este variabilă datorită apariţiei unor tulpini rezistente.

Efecte adverse

Se poate dezvolta rezistenţă.

Efectele adverse includ: greţuri, vărsături, ameţeli. S-au raportat cazuri de toxicitate la nivelul cartilagiilor de creştere.

Contraindicaţii şi recomandări

-copii, adulţi tineri

-scăderea dozei la cazurile cu insuficienţă renală.

Scanned with OKEN Scanner

15.5. ANTIBIOTICE

15.5.1. GENERALITĂȚI

Sunt substanțe cu acțiune antimicrobiană specifică, antifungică, antivirală şi anticanceroasă, produse de celule vii sau sintetizate după modelul compuşilor naturali (compuşii naturali din care au fost izolate antibioticele sunt ciuperci, actinomicete, bacterii şi plante).

Clasificarea antibioticelor se poate face în funcție de numeroase criterii. În general, se folosesc însă criterii combinate care țin seamă de structura chimică (peniciline, tetracicline), tipul spectrului antibacterian (spectru îngust, larg), acțiune predominantă pe un anume agent patogen (tuberculostatice, antifungice) sau acțiune electivă în infecții localizate (infecții urinare, intestinale etc).

Întrucât acțiunea antibioticelor asupra microbilor este pe larg dezvoltată în cursul de microbiologie, nu intenționăm să dezvoltăm această parte (acțiune antimicrobiană, antibiogramă, spectru antimicrobian, rezistență), ci ne vom ocupa mai ales de farmacocinetica, selectivitatea şi toxicitatea preparatelor, precum şi de indicațiile, contraindicațiile şi posologia antibioticelor. Acolo unde sunt cunoscute, vor fi evidențiate pe larg şi mecanismele de acțiune.

Rezistența microbiană poate fi naturală sau câştigată, aceasta din urmă putând fi o rezistență dobândită prin adaptare sau o rezistență dobândită prin selecție de "mutanți" bacterieni rezistenți.

Farmacocinetică

Obiectivul esențial în antibioticoterapie este realizarea unei concentrații antibacteriene active în umorile, țesuturile, viscerele, cavitățile sau focarele în care germenul patogen s-a localizat dezvoltând infecția. Pentru atingerea acestui obiectiv este necesară cunoaşterea pentru fiecare antibiotic a următoarelor date farmacocinetice:

- **posibilitatea de absorbție după administrare orală.** Unele antibiotice se absorb în concentrații înalte în timp ce altele sunt neresorbabile, realizând o

Scanned with OKEN Scanner

concentraţie înaltă în tubul digestiv. Aşa sunt de exemplu, preparatele orale de neomicină, polimixină, colistină ş.a.;

- **nivelul sangvin al antibioticului**. Este important pentru acţiunea antimicrobiană să se atingă un nivel sangvin optim care să poată fi menţinut la nivel constant un timp cât mai îndelungat. Nivelul sangvin depinde de gradul absorbţiei intestinale la preparatele administrate per os, de felul administrării parenterale şi de creşterea dozelor. Pentru menţinerea constantă a nivelului sangvin trebuie cunoscut timpul de înjumătăţire al antibioticului respectiv şi în funcţie de acesta se va stabili ritmul administrării medicamentului. Este bine de ştiut faptul că în insuficienţa renală cu oligoanurie timpul de înjumătăţire se prelungeşte şi în aceste condiţii dacă nu sunt scăzute dozele, se realizează prin cumulare niveluri serice ridicate care devin extrem de periculoase în cazul unor antibiotice;
- **difuziunea antibioticelor din sânge în organism**. În ţesuturile cu vascularizaţie bogată se realizează doze înalte de antibiotic apropiate valoric de cele sangvine. Există unele antibiotice care au afinităţi tisulare, de exemplu, Lincomicina în ţesutul osos sau Spiramicina în placentă. Se realizează la unele antibiotice o concentrare activă în căile biliare, căile urinare, lichidul cefalorahidian, cavităţile seroase, globul ocular şi în focarele septice, fapt diferit în funcţie de antibioticul folosit şi dependent de metabolizarea şi inactivarea antibioticului. Utilă pentru clinică este împărţirea antibioticelor din acest punct de vedere în antibiotice "biliare" (ampicilină, rifampicină, tetraciclină), "urinare" (acid nalidixic, tetraciclină) şi antibiotice difuzabile în lichidul cefalorahidian (rifampicina, cloramfenicolul şi mai puţin penicilina).

Selectivitate şi toxicitate

Folosirea unuia sau altui antibiotic se face în funcţie de natura infecţiei şi de spectrul său de acţiune. De cele mai multe ori antibioticul îşi limitează spectrul de acţiune la unul sau câteva microorganisme, marea majoritate extinzându-şi acţiunea şi asupra celulei animale de obicei în mod trecător.

Problema acţiunii diferite asupra microorganismului şi macroorganismului se explică prin importantele deosebiri dintre celula bacteriană şi cea animală. Există mai multe posibilităţi pentru a explica această acţiune selectivă:

a) punctul de atac al respectivelor antibiotice se află pe un sistem funcţional sau morfologic pe care gazda nu-l posedă (ex. atacul unor porţiuni din peretele bacterian);

Scanned with OKEN Scanner

b) punctul de atac poate fi acelaşi şi pentru gazdă şi pentru microorganism, dar afinitatea antibioticului pentru sistemul microbian este mult mai mare decât pentru sistemul gazdei (de ex. asupra sintezei proteinelor);

c) acţiunea de lezare a antibioticelor poate fi practic identică în ce priveşte intensitatea şi locul de atac, dar în acest caz, antibioticul ajunge la locul de acţiune numai la microorganism, dar nu şi la gazdă. Astfel, pentru unele antibiotice, membrana gazdei este impermeabilă pentru antibiotic, în timp ce la microb este permeabilă.

Este cunoscut faptul că lansarea în terapeutică a unui antibiotic nou se face după ce s-a cercetat toxicitatea preparatului şi s-a constatat că nu este toxic. Totuşi se remarcă variaţii de sensibilitate a bolnavilor, variaţii datorită capacităţii diferite a organismului acestora de a absorbi, fixa, metaboliza şi elimina antibioticul administrat. O deficienţă în metabolism poate duce la creşterea concentraţiei de antibiotic peste doza maximă admisă şi la apariţia de fenomene adverse toxice. De aceea, în administrarea unui antibiotic trebuie avută în vedere continuu relaţia existentă între doza antimicrobiană şi doza toxică. În afara efectelor toxice aşa cum vom trece în revistă la descrierea diferitelor grupe de antibiotice, mai există posibilitatea apariţiei de fenomene alergice sau de tulburări ce apar prin perturbarea florei microbiene proprii.

Mecanisme de acţiune

În general, antibioticele acţionează prin unul din următoarele mecanisme descrise mai jos:

- inhibarea sintezei peretelui celulelor microbiene;
- alterări ale membranei celulare;
- perturbări în metabolismul proteic
- perturbări în metabolismul acizilor nucleici.

Indicaţii

Indicaţiile antibioticelor cuprind combaterea infecţiilor cu germeni sensibili. Sensibilitatea la antibiotice se poate stabili în unele cazuri (scarlatină, erizipel, sifilis, tifos exantematic) numai pe baza examenului clinic, în alte cazuri fiind necesară stabilirea sensibilităţii prin antibiogramă. De obicei, la început antibioticul se alege pe

Scanned with OKEN Scanner

criterii de probabilitate urmând a fi schimbat dacă evoluţia clinică şi datele ulterioare de laborator îi atestă ineficacitatea. La alegerea unui antibiotic se va ţine seama de următoarele ***reguli:***

- antibioticul ales trebuie să cuprindă în spectrul lui de acţiune şi germenul responsabil de infecţia în cauză;
- antibioticul ales trebuie să fie difuzibil şi să realizeze o concentraţie antibacteriană activă;
- să fie cât mai puţin toxic şi să nu aibă contraindicaţii la bolnavul supus tratamentului (sensibilizare, graviditate);
- de preferinţă se va opta pentru un singur antibiotic cu un spectru cât mai selectiv, asocierile de antibiotice realizându-se numai în situaţii clinice speciale de excepţie.

Alegerea antibioticelor pentru ***asocieri*** se face în următoarele cazuri:

- în infecţii grave de etiologie necunoscută;
- când este risc de rezistenţă;
- când este risc de efecte toxice;
- când se urmăreşte un sinergism de acţiune.

Pentru a realiza o asociere corectă trebuie să se ţină seama de următoarele ***criterii:***

- asocierea trebuie să realizeze un efect sinergetic bactericid (de ex. asocierea unui antibiotic de tip penicilinic cu unul de tip streptomicinic);
- germenul patogen trebuie să fie sensibil la ambele antibiotice bactericide;
- se va ţine seama de frecvenţa implicării etiologice a germenilor "de spital", rezistenţi la antibioticele uzuale şi se vor folosi în acest caz antibiotice din grupul "de rezervă";
- nu se vor folosi asocieri antagoniste (de ex. se va evita asocierea dintre penicilină şi un antibiotic de tipul cloramfenicolului sau tetraciclinei);
- nu se asociază două antibiotice din grupul aminoglicozidelor (Kanamicină, Gentamicină) sau polipeptidelor (colistină, polimixină B) deoarece se însumează efectele nefrotoxice şi ototoxice;
- nu se asociază două antibiotice cu spectru larg pentru că au acelaşi domeniu de acţiune şi cresc riscul unor tulburări prin perturbarea florei intestinale.

Scanned with OKEN Scanner

15.5.2. PENICILINELE

Penicilinele cuprind un grup larg de substanţe dintre care unele sunt produşi naturali obţinuţi din mucegaiuri, iar altele sunt compuşi semisintetici. Toţi aceşti produşi au un nucleu chimic comun şi anume acidul 6-aminopenicilanic, şi un mod comun de acţiune antibacteriană (prin inhibarea sintezei mucopeptidelor peretelui bacterian). Descoperită în 1929 de Fleming şi extrasă în 1940 de Chain şi Florey, penicilina a cunoscut o rapidă impunere în terapia infecţiilor, fiind produsă în cantităţi uriaşe. Diferite eforturi de a obţine peniciline cu calităţi speciale au fost făcute şi astăzi se cunoaşte un număr mare de compuşi dintre care penicilina G rămâne în continuare cea mai bună.

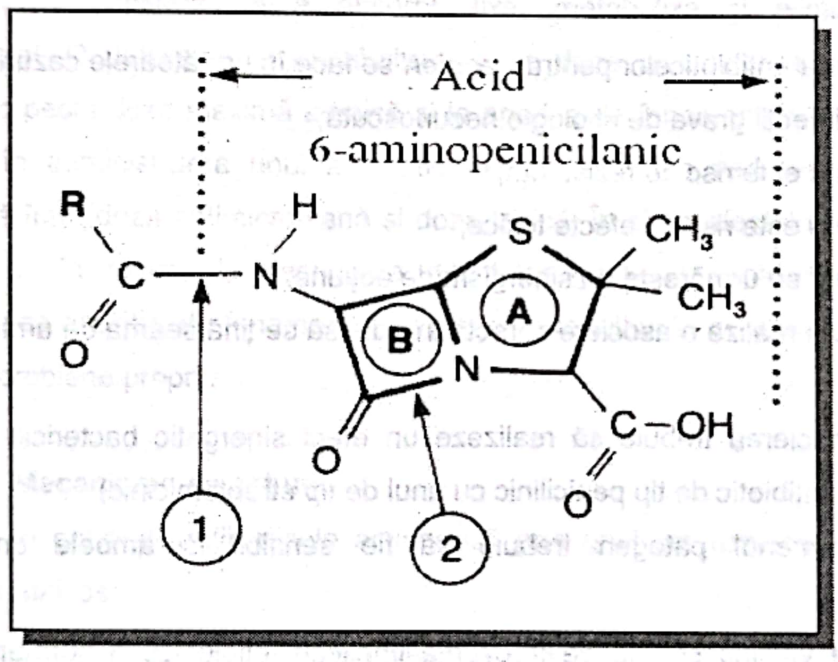


Figura 15.3. Structura nucleului de penicilină. A=nucleu tiazolidinic, B=nucleu beta-lactamic. Situsurile de acţiune ale penicilinazelor: 1-amidază; 2-betalactamaza.

15.5.2.1. Peniciline naturale

Benzilpenicilina sau **Penicilina G** este produsă de *Penicillium chrysogenum* prin biosinteză dirijată (adăugare de acid fenilacetic în mediul de cultură, se obţin cantităţi industriale lipsite de alţi analogi).

Scanned with OKEN Scanner

Tot prin biosinteză dirijată se mai poate obține **fenoximetilpenicilina (Penicilina V)** care are proprietatea de a nu fi inactivată de către sucul gastric.

Nucleul de bază este acidul 6-aminopenicilanic, rezultat din condensarea a doi aminoacizi: alanina şi dimetilcisteina. Acest acid se obține din benzilpenicilină în urma acțiunii unei penicilinamidaze şi este inactivat sub acțiunea penicilinazelor care sunt lactamaze microbiene.

Se titrează în unități internaționale Oxford, o unitate reprezentând 0,6 gama dintr-o substanță standard internațională. Penicilinele semisintetice recent sintetizate nu mai sunt măsurate în unități ci, în grame.

Benzilpenicilina este un antibiotic bactericid, spectrul său de acțiune cuprinzând coci gram-pozitivi şi gram-negativi, bacili gram-negativi, spirochete şi actinomicete. Datorită acțiunii sale rapide şi intense, penicilina rămâne un antibiotic de elecție în formele acute sau în infecțiile grave. Rezistența se instalează mai repede la stafilococi şi există o rezistență naturală la unele specii care secretă penicilinaze sau penicilinamidaze.

Farmacocinetica

Administrată per os, **penicilina G** este distrusă de aciditatea gastrică, de aceea se preferă calea i.m. de unde se absoarbe repede şi complet. Pătrunsă în sânge se leagă în proporție de 30–60% de proteinele plasmatice, realizând concentrații tisulare egale cu cele serice (mai mici în sistemul nervos central, ochi şi articulații). Se elimină pe cale renală; 10% din excreția renală a penicilinei se face prin filtrare glomerulară şi 90% prin secreție tubulară cu un ritm de aproximativ 2g/oră la adult. De asemenea, penicilina se mai excretă, prin salivă şi prin lapte în concentrații ce pot atinge 3-15 % din nivelele sangvine. Aceast fapt este valabil atât pentru oameni, cât şi pentru bovine. Prezența penicilinei în laptele vacilor tratate pentru mastite a dus la apariția de serioase efecte alergice la consumatorii laptelui respectiv.

Penicilina V (fenoximetilpenicilina) este o substanță stabilă în mediul gastric acid. Se dizolvă în mediul alcalin al intestinului, unde se absoarbe repede şi aproape complet, proporțional cu doza absorbită. După o oră de la administrare are o concentrație sangvină similară cu penicilina G, care se menține 3-4 ore.

Efecte adverse

Penicilinele sunt cele mai efective şi cele mai utilizate antibiotice. Indicațiile clinice derivă din spectrul de acțiune care a fost expus anterior. Deşi fără îndoială fac

Scanned with OKEN Scanner

parte dintre cele mai puțin toxice dintre antibiotice, se citează totuşi efecte secundare care pot fi încadrate în următoarele categorii:

- **efecte alergice.** Toate preparatele conținând penicilină pot determina sensibilizări care se pot manifesta prin erupții cutanate, febră, eozinofilie, boala serului, edem angioneurotic, şoc anafilactic şi anemie hemolitică. Se estimează procentul de hipersensibilitate la penicilină între 5-10% la adulți şi mult mai mic la copii;
- **efecte toxice.** Acestea apar mult mai rar şi constau în fenomene de excitație centrală când se administrează mai mult de 20 000 U.I. intratecal / zi sau mai mult de 50g de penicilină G parenteral / zi. La sugari există posibilitatea apariției unor convulsii ca o consecință a trecerii unor cantități mai mari în SNC;
- **efecte iritante locale.** Acestea constau în durere la locul injectării, tromboflebite sau degenerarea unui nerv în care s-a injectat accidental substanța;
- **efecte datorate suprainfecției cu germeni sensibili.** Acestea sunt mult mai rare decât la alte antibiotice. Totuşi, se pot instala infecții cu *Candida albicans* sau cu bacilii gram-negativi.

15.5.2.2. Peniciline de semisinteză

Pe lângă calitățile recunoscute ale penicilinei G, această substanță are şi câteva **carențe** care îl limitează aplicarea în terapeutică şi anume:

- spectrul său relativ îngust;
- este sensibilă la penicilinază;
- este sensibilă față de acizi şi se elimină rapid;
- are tendința de a da naştere la alergii, uneori foarte grave.

Cercetările efectuate pentru a înlătura măcar parțial deficiențele de mai sus, au dus la rezultate importante în prepararea şi aplicarea terapeutică a unor peniciline noi, dintre care unele par a fi adecvate înlăturând parte din deficiențele menționate anterior. Nucleul comun rămâne acidul 6-aminopenicilanic la care se schimbă doar radicalul R care influențează absorbția şi spectrul.

S-au realizat astfel **peniciline de semisinteză** dintre care menționăm următoarele:

Benzatinpenicilina (Moldamin) este o penicilină depozit care asigură niveluri joase de penicilinemie timp de mai multe zile. Având o solubilitate foarte redusă în apă se elimină treptat de la locul injectării, realizând concentrații mici, dar eficace împotriva streptococului hemolitic (profilaxia reumatismului poliarticular acut)

Scanned with OKEN Scanner

şi a *Treponemei pallidum* (tratamentul sifilisului). Preparatul este dureros la injectare şi este contraindicat la sugari şi la copiii sub 3 ani, care au un strat muscular insuficient pentru această penicilină depozit.

Tabel nr. 15.5. Peniciline naturale

Nume generic	Absorbţie pe cale orală	Rezistenţă la penicilinază	Spectru antibacterian	Particularităţi
Penicilina G	Variabilă (slabă)	Nu	Foarte eficace contra bacteriilor gram pozitive. Puţin eficace contra bacteriilor gram negative	Antibiotic de primă alegere pe cale parenterală contra microorganismelor sensibile.
Penicilina V	Bună	Nu	Ca la penicilina G, dar mai puţin eficace.	A nu se administra decât pe cale orală. În adm. orală, dă procente serice de 3 până la 5 ori mai ridicate decât penicilina G.

Tabel nr. 15.6. Peniciline semisintetice

A. Penicilinele antistafilococice

Nume generic	Absorbţie pe cale orală	Rezistenţă la penicilinază	Spectru antibacterian	Particularităţi
Oxacilină Cloxacilină Dicloxacilină	Bună	Da	Acestea sunt medicamentele de calitate pentru tratamentul infecţiilor cauzate de stafiloccocii care secretă penicilinază. Eficace contra pneumococilor şi streptococilor de grup A.	
Meticilina	Este inactivată de acidul clorhidric	Da	Penicilină antistafilococică cu potenţă relativ mică.	Posibilitatea de nefrită interstiţială. Nu se mai administrează.
Nafcilina	Este inactivată în parte de acidul clorhidric	Da	Foarte eficace contra Staphilococus aureus, care secretă penicilinază. Este foarte activă şi faţă de pneumococ.	Se absoarbe incomplet şi inegal din intestin, motiv pentru care nu se recomandă în administrare orală.

Scanned with OKEN Scanner

B. Penicilinele cu spectru larg

Nume generic	Absorbţie pe cale orală	Rezistenţă la penicilinază	Spectru antibacterian	Particularităţi
Ampicilina	Bună	Nu	Ca şi Penicilina G, dar mai activ contra bacteriilor gram negative. Este inactivă faţă de stafilococii care secretă penicilinază.	Administrarea pe cale orală produce uneori indispoziţii gastro-intestinale: greţuri, dieree
Amoxicilina	Excelentă	Nu	Ca ampicilina, dar mai puţin eficace contra Shigellei.	Va cauza diaree mai puţin decât ampicilina. Administrare mai puţin frecventă (la 8 ore). Bine absorbită, chiar în prezenţa alimentelor.
Hetacilina	Bună	Nu	Ca la ampicilină.	Nici un avantaj în raport cu ampicilina

C. Penicilinele cu spectru larg active faţă de Pseudomonas

Nume generic	Absorbţie pe cale orală	Rezistenţă la penicilinază	Spectru antibacterian	Particularităţi
Carbenicilină	Nu se absoarbe	Nu	Foarte eficace contra Proteus. Eficace contra Pseudomonas aeruginosa	Adesea asociat cu Gentamicina, chia în infecţiile cu Pseudomonas aeruginosa. A se administra numai pe cale parenterală.
Carfenicilina Carindacilina	Bună	Nu	Ca la carbenicilina	Utilizat numai pentru tratamentul, pe cale orală, a infecţiilor urinare cauzate de microorganisme sensibile care nu răspund altor antiinfecţioase
Ticarcilină	Nu este activă pe cale orală	Nu	Ca şi carbenicilina, dar mai eficace "in vitro" contra Pseudomonas aeruginosa.	Nu se administrează decât pe cale parenterală.

Oxacilina (5-metil-3-fenil-4-izoxazolil-penicilină) este o penicilină de semisinteză, stabilă în mediu acid, fapt pentru care poate fi administrată per os. Este rezistentă la penicilinază (activă în infecţiile produse de stafilococi secretori de penicilinază). În raport cu alte peniciline semisintetice active asupra stafilococilor,

Scanned with OKEN Scanner

utilizarea oxacilinei ar fi relativ restrânsă deoarece 85% din oxacilina ajunsă în sânge se leagă de proteine. Păstrează totuşi o eficacitate clinică bună.

Ampicilina este o penicilină semisintetică cu spectru larg, fiind activă şi asupra cocilor gram-pozitivi şi bacililor gram-negativi. Nu are efect asupra germenilor producători de penicilinază. Are efect bactericid şi posedă şi calitatea de a fi stabilă în mediul acid, fapt pentru care poate fi administrată pe cale orală.

Întrucât concentraţiile serice sunt încă suficient de mari după 6 ore, permite administrarea la acest interval. Se realizează de asemenea concentraţii active importante în bilă şi urină.

Amoxicilina este o penicilină semisintetică cu spectru asemănător ampicilinei. Este rezistentă la acţiunea sucului acid gastric şi prezintă în administrare orală o biodisponibilitate foarte bună, superioară chiar ampicilinei. Nu este rezistentă la acţiunea penicilinazelor.

Pentru a obţine acţiune şi asupra bacteriilor producătoare de beta-lactamaze, respectiv penicilinaze, penicilinele de semisinteză de tipul amoxicilinei se asociază cu *inhibitori de beta-lactamaze*. Mecanismul acestei inhibiţii enzimatice este fixarea ireversibilă de beta-lactamaze. O astfel de asociere este asocierea *amoxicilină – acid clavulanic* în care, datorită cuplării cu acidul clavulanic, un inhibitor foarte eficient al penicilinazelor, amoxicilina este protejată de inactivarea de către penicilinază. Asocierea devine astfel activă şi asupra unor bacterii rezistente în mod obişnuit la amoxicilină: stafilococ auriu penicilazo-pozitiv, *Haemofilus*, enterobacteriacee.

Carbenicilina (Pyopen) este o penicilină de semisinteză cu spectru larg, activă şi asupra Pseudomonas şi Proteus. Este indicată în afecţiuni urinare, peritonite şi septicemii.

Alte peniciline semisintetice sunt prezentate în tabele anexate.

Scanned with OKEN Scanner

15.5.2.3. Cefalosporinele

Tabel nr. 15.7. Proprietăţile cefalosporidelor

Medicament	Adm	Spectru de activitate	Penetrează SNC	Rezistenţă la β-lactamază
Generaţia I				
Cefalotin	P	Germeni gram+ şi gram- *(E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis)* Indicaţii: profilaxie în chirurgie, infecţii urinare rezistente la peniciline şi sulfamide	Nu	Da
Cefalexin	O			
Cefapirin	P			
Cefradine	O			
Cefadroxil	O			
Cefazolin	P			
Generaţia a IIa				
Cefaclor	O	Spectrul se extinde la *H. influenzae, Proteus* indol+, anaerobi Indicaţii: infecţii urinare şi profilaxie în chirurgie	Nu	Da
Cefamandol	P			
Cefanicid	P			
Ceforanide	P			
Cefoxitin	P			
Cefuroxim	P			
Cefuroxim axetil	O			
Generaţia a IIIa				
Ceftizoxime	P	Activitate redusă pe gram+, *Pseudomonas* (numai cefoperazone şi ceftazidime), *N gonorrhoeae, Enterobacter, Salmonella, Proteus indol +, Serratia, Providencia stuartii;* acţiune moderată pe anaerobi Indicaţii: Infecţii nozocomiale (în asociaţie cu aminoglicozide)	Da (excepţie face cefoperazone)	Da
Cefotaxime	P			
Ceftriaxone	P			
Ceftazidime	P			
Cefoperazone	P			
Cefixime	O			
Generaţia a IVa				
Cefepime		Spectru mai larg decât generaţia a IIIa, cu rezistenţă crescută la beta-lactamaze. Indicaţii: utilitate terapeutică particulară în tratamentul infecţiilor cu bacili gram-negativi rezistenţi la cefalosporinele din generaţia a IIIa.	Da	Da

P=parenteral; O=oral

Scanned with OKEN Scanner

Cefalosporinele sunt derivaţi semisintetici cu un nucleu beta-lactamic aparţinând acidului 7-aminocefalosporanic. Se caracterizează printr-un spectru larg de acţiune. Rezistenţa la beta-lactamază este variabilă. Este mai ridicată la cefalosporinele de generaţia a IIa şi a IIIa, care sunt rezistente la acţiunea penicilinazei secretate de Stafilococus aureus, dar dintre care unele pot fi distruse de către cefalosporinaza produsă de unele bacterii gram negative.

Sunt mai puţin alergizante decât penicilinele şi au proprietatea de a realiza concentraţii active în lichidul cefalorahidian. Toate acţionează la fel ca penicilina.

Cefalosporinele sunt indicate în infecţiile cu streptococ hemolitic, cu stafilococ rezistent, în infecţiile urinare cu colibacili şi în infecţiile intestinale cu *Shigella* şi *Salmonella*. Dintre efectele secundare semnalate se menţionează durerile la locul injectării (administrată accidental i.v. dă tromboflebită), leucopenie şi erupţii cutanate.

15.5.3. AMINOGLICOZIDE

Sunt antibiotice alcătuite din mai multe glicozide aminate şi care au proprietatea de a acţiona bine în mediul alcalin (pH =7,5-8). Substanţele posedă un spectru de acţiune destul de larg, având caracteristica de a fi active şi asupra micobacteriilor. Acţionează prin mecanism bactericid. Mecanismul general de acţiune include transcripţia eronată a informaţiei, cu formare ulterioară de peptide nefuncţionale.

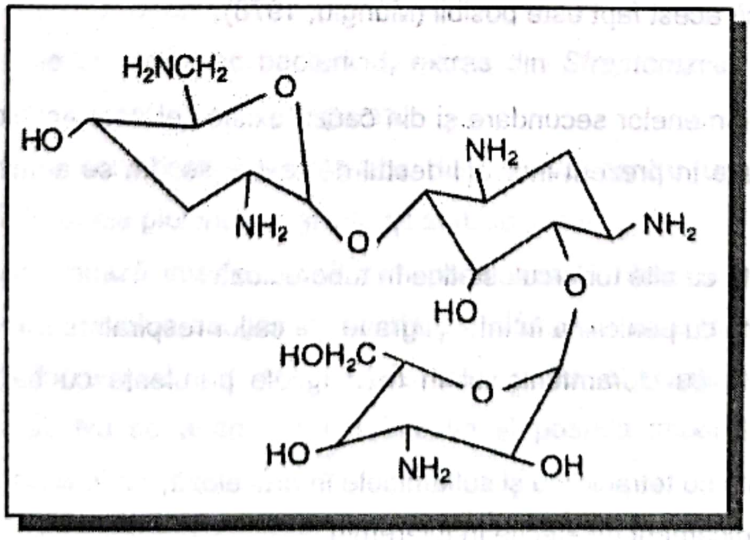


Figura 15.4. Tobramicina

Scanned with OKEN Scanner

Nu se resorb digestiv, dar au acţiune la acest nivel.

Leziunea biochimică se produce la nivelul complexului ARNmesager-ribozom.

Toate substanţele din acest grup dau rezistenţă încrucişată şi prezintă ototoxicitate şi nefrotoxicitate. Câteva dintre substanţele mai importante din acest grup sunt descrise în continuare.

Streptomicina

Izolată de către Waksman în 1944 din *Streptomyces griseus*, streptomicina este un trizaharid, format din streptidină şi streptobiozanimină. Este un antibiotic cu acţiune atât bacteriostatică, cât şi bactericidă şi este larg folosit atât în infecţiile banale cât şi în terapia tuberculozei.

Farmacocinetică

Streptomicina este o substanţă care se absoarbe foarte greu din intestin, fapt ce o face utilă în tratarea unor infecţii intestinale. Injectată i.m. streptomicina atinge concentraţia maximă în sânge (30-40μg/ml) după 1-2 ore şi se menţine 6-8 ore. Trece destul de greu în ţesuturi, străbate cu dificultate bariera hematoencefalică, dar trece bariera fetoplacentară. În sânge se leagă reversibil de gama-globuline. Difuzează uşor în peritoneu, pericard, cavitatea oculară, pleură. În ţesuturile cazeoase pătrunde greu datorită pH-ului mai acid, cât şi inactivării ei de către unele proteine dezintegrate. Deşi s-a considerat că nu penetrează în celula animală, s-a demonstrat ulterior că acest fapt este posibil (Mungiu, 1978).

Indicaţii

Datorită fenomenelor secundare şi din cauza existenţei unor antibiotice mai utile, streptomicina are în prezent indicaţii destul de restrânse. Ea se administrează pe cale parenterală:

- asociată cu alte tuberculostatice în tuberculoză;
- asociată cu penicilina în infecţii grave ale căilor respiratorii ;
- asociată cu cloramfenicolul în meningitele purulente cu bacili gram-negativi;
- asociată cu tetraciclina şi sulfamidele în bruceloză;
- ca medicament de elecţie în tularemie.

Scanned with OKEN Scanner

Nu va fi asociată cu alte antibiotice din acelaşi grup deoarece, aşa cum s-a mai subliniat, se sumează neurotoxicitatea.

Efectele secundare

Streptomicina poate determina efecte toxice, alergice şi efecte la locul de injectare, precum şi tulburări datorate dereglării echilibrului florei microbiene.

Efectele toxice sunt mai numeroase decât la alte antibiotice. Streptomicina poate determina lezarea ramurii vestibulare a perechii a VIII-a de nervi cranieni, manifestată prin ameţeli mai ales la mers, tulburări ale mersului, nistagmus, vâjâituri în urechi, cefalee, senzaţie de greaţă şi vomă. Accidentul apare de obicei precoce şi dacă se întrerupe imediat tratamentul poate fi reversibil. Dacă se continuă tratamentul se produce o atenuare aparentă (deoarece funcţiile vestibulare sunt compensate prin controlul vizual) pentru ca apoi leziunea să devină ireversibilă. Tulburarea este favorizată de dozele mari, de durata lungă a tratamentului, de componenta individuală şi de o eventuală limitare a funcţiilor renale.

Dintre *efectele alergice*, care sunt mai rare decât cele toxice, se citează febra, erupţii urticariene, dermatite de contact, conjuctivite, eozinofilie şi unele reacţii de tip histaminic (cefalee, valuri de căldură).

Fenomenele de *intoleranţă locală* sunt rare, dar se citează durere la locul injectării, iar după administrare intrarahidiană pot apare fenomene de meningită chimică (vărsături, colaps, convulsii, febră, dureri radiculare).

Kanamicina

Este un antibiotic bactericid, extras din *Streptomzces kanamycetus*, care este activ în concentraţii de 1-10 gama.

Este considerat un antibiotic de rezervă pentru unele infecţii ale nou-născuţilor, în unele pielonefrite şi infecţii stafilococice.

Acţionează interferând ARNm pe suprafaţa ribozomilor. Administrată i.m. atinge repede niveluri sangvine importante, difuzează bine în organe şi umori. Dă rezistenţă încrucişată cu substanţele din grupa oligozaharidelor, cu excepţia gentamicinei. Nu se absoarbe din intestin şi posedă importante efecte adverse nervoase şi renale.

Scanned with OKEN Scanner

Gentamicina

Este un antibiotic asemănător kanamicinei, care acționează împiedicând funcția ARN-ului mesager atașat pe unitatea 30 S a ribozomului și care acționează concomitent și pe membrana citoplasmatică. Este de asemenea un antibiotic bactericid care nu se absoarbe din tractul intestinal (util și pe această cale) iar parenteral este util în infecțiile severe cu germeni "de spital" (stafilococ, colibacil, proteus, enterobacter, piocianic). Nu dă rezistență încrucișată cu kanamicina și neomicina, iar accidentele nefro-și neurotoxice sunt ceva mai rare. Gentamicina se administrează și sub formă de unguent în arsuri.

Neomicina

Este un derivat cu acțiune antibiotică extras din *Streptomyces fradiae*. Structural este asemănătoare cu streptomicina și kanamicina. La noi, preparatul este comercializat sub denumirea de Negamicin.

Antibioticul este activ asupra unor bacili gram-negativi, dar neuro- și nefrotoxicitatea sa sunt atât de pronunțate, încât este interzisă utilizarea sa pe cale parenterală. Nu este atacată de acizi și fiind puțin resorbită din intestin, de aceea poate fi utilizată în infecțiile intestinale, cu mențiunea că la sugarii mici resorbția poate crește, ducând la apariția de leziuni renale și nervoase.

Este utilizată frecvent pentru uz extern, fiind activă și asupra cocilor gram-pozitivi. Substanța este inclusă în pomezi, paste și unguente în dermatologie, precum și în coliruri și soluții nazale. Toleranța locală este bună, fără resorbție și cu foarte rare efecte alergice.

Administrarea intraperitoneală sub narcoză a dus la oprirea respirației datorită acțiunii curarizante a preparatului. Tratamentul prelungit per os în infecții intestinale poate duce la dezvoltarea unei suprainfecții cu *Candida albicans*.

Paromomicina

Este un preparat care se administrează numai per os, fiind indicat în enterocolitele infantile grave. Formele parenterale au fost interzise și scoase din uz datorită nefro- și ototoxicității.

Scanned with OKEN Scanner

Se semnalează rareori fenomene de intoleranţă digestivă. Paromomicina se va administra cu prudenţă la sugari datorită posibilităţilor de resorbţie intestinală parţială.

Tabel nr.15.8 Aminoglicozide

Nume generic	Preparat	Indicaţii terapeutice	Cale de adm	Particularităţi
Gentamicină (sulfat de)	Gentamicyn Garamycin	Infecţii grave datorate Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter, Klebsiella, Serratia, dacă celelalte antibiotice mai puţin toxice sunt ineficace. Arsuri grave infectate	I.M., I.V. (diluată până la o concentraţie ce nu depăşeşte 1mg/ml. Local.	Se asociază gentamicina la carbenicilină (sinergie), pentru tratamentul infecţiilor grave datorate Pseudomonas aeruginosa
Kanamicină (sulfat de)	Kanamicyn	Infecţii grave datorate Klebsiellei, Ennterobacter, Proteus, Escherichia coli.	I.M., aerosol oral (nu pentru efect sistemic).	Ineficace contra Pseudomonas aeruginosa.
Neomicină (sulfat de)	Negamicin	Sterilizare preoperatorie a intestinului gros (eficacitate nedemonstrată). Tratament adjuvant în coma hepatică. Profilaxie contra infecţiilor urinare. Tratament local al infecţiilor cutanate.	Oral	Administrarea neomicinei parenteral este nejustificată, fiind stabilit că există multe antibiotice la fel de eficace şi mai puţin toxice.
Streptomicină (sulfat de)		Tuberculoză (vezi Antituberculoase)	I.M.	
Tobramicină (sulfat de)	Nepcin(R)	Infecţii grave cauzate de Pseudomonas aeruginosa rezistent la gentamicină.	I.M.	

Scanned with OKEN Scanner

15.5.4. ANTIBIOTICE ANTITUBERCULOASE

În afară de streptomicină, care şi-a dovedit utilitatea dar şi defectele de-a lungul a mai bine de trei decenii, au fost descoperite şi sunt utilizate şi alte preparate antibiotice cu valoare variabilă.

Rifampicina

Este un derivat semisintetic al rifamicinei, un antibiotic activ asupra cocilor gram pozitivi (mai ales la nivel biliar şi asupra bacililor gram-negativi) precum şi asupra bacilului Koch. Acest antibiotic a înlocuit în mare parte streptomicina în tratamentul tuberculozei, având efecte secundare mai puțin grave decât aceasta. Se citează totuşi ca efecte secundare: diaree, greață, alergii, tulburări hepatice şi uneori leucopenie. Antibioticul prezintă avantajul de a putea fi administrat per os. Acționează prin inhibiția ARN-polimerazei bacteriene. Se administrează în tratamentul inițial în toate formele de tuberculoză (3-6 luni). Se asociază şi cu alte tuberculostatice.

Viomicina

Viomicina face parte parte dintre tuberculostaticele de rezervă, fiind activă față de germenii insensibili la streptomicină. Are dezavantajul că dezvoltă repede rezistență, de aceea se administrează obligatoriu în asociație. Are o toxicitate ridicată, fiind nefro- şi neurotoxică.

Capreomicina

Este tot un tuberculostatic "de releu" cu indicații în cure scurte, în cazuri de bacili Koch multirezistenți la tuberculostaticele majore sau în contraindicațiile acestora; are de asemenea toxicitate ridicată şi dă rezistență încrucişată cu viomicina.

Cicloserina

Cicloserina (Tebemicina) este de asemenea un tuberculostatic "de releu" destul de eficient, dar rar utilizat din cauza efectelor adverse. Se resoarbe rapid, difuzează bine. Fenomenele adverse semnalate sunt tulburările nervoase (somnolență, cefalee, amețeli, depresie psihică, urmată apoi de insomnie rebelă,

Scanned with OKEN Scanner

hiperexcitabilitate, delir, psihoze severe şi convulsii). Tulburările sunt reversibile. Se recomandă în timpul tratamentului asocierea de sedative şi vitamină B_6.

15.5.5. CHIMIOTERAPICE ANTITUBERCULOASE

În afară de antibioticele enumerate mai sus, în tratamentul tuberculozei se folosesc curent şi chimioterapice care completează arsenalul terapeutic. Acestea sunt derivaţi sintetici care acţionează bactericid sau bacteriostatic. Recrudescenţa tuberculozei la noi în ţară impune o reevaluare atentă a mijloacelor de profilaxie şi tratament.

15.5.5.1. Izoniazida

Izoniazida (HIN, hidrazida acidului izonicotinic) este un chimioterapic activ împotriva bacilului Koch uman şi bovin, cu o bună toleranţă şi care mai prezintă calitatea unei rezistenţe ce se instalează încet şi rar, dacă se respectă principiile terapiei antituberculoase. Izoniazida este eficace în multe forme de tuberculoză, în special în formele incipiente şi acute, dar este mai puţin activă în tuberculoza osoasă, empiem sau în adenitele tuberculoase.

Izoniazida este utilizată în tratamentul tuberculozei iniţiale, dar şi în cura "de întreţinere" (până la doi ani) precum şi în chimioprofilaxia tuberculozei. Se foloseşte de obicei în asociere sub forma aşa numitului "triplu atac", ce constă în asociere de izoniazidă + rifampicină + etambutol (sau streptomicină).

Efectele adverse sunt rare şi minore la doze moderate, dar frecvente şi grave la doze mari. Deoarece HIN-ul are proprietatea de a inhiba monoaminooxidazele, se vor observa efecte de potenţare a catecolaminelor, de excitare a SNC-ului şi de deprimare a ganglionilor vegetativi. La nivel central se observă ameţeli, cefalee, insomnie, nelinişte, convulsii şi uneori manifestări psihice. Dintre tulburările digestive mai frecvente se citează anorexia, uscăciunea gurii, constipaţie. S-a observat uneori dificultate în micţiune. Printre fenomenele mai severe se citează polinevrita datorată faptului că HIN, acţionând competitiv cu apotriptofanaza determină un deficit de piridoxalfosfat. De aceea, tratamentul se face cu piridoxină 200 –250 mg/zi sau mai bine se administrează 50 mg piridoxină/zi în scop profilactic. Au fost descrise şi fenomene alergice constând în erupţii cutanate, febră, limfadenopatie, icter şi deprimarea hematopoezei.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 15.9. Antituberculoase primare

Nume generic	Preparat	Indicaţii	Cale adm	Efecte secundare
Etambutol (clorhidrat de)	Myambutol	În tratamentul tuberculozei pulmonare. Întotdeauna asociat cu alte antituberculoase (mai ales izoniazida)	Oral	Posibilitate de nevrită optică (cu diminuarea acuităţii vizuale şi pierderea diferenţierii culorii verzi) şi de iritaţie gastrointestinală; a se administra în timpul prânzului.
Izoniazidă	Izotamină Rimifon	Medicament antituberculos de calitate superioară. Asociat la alte antituberculoase în tratamentul iniţial al tuturor fenomenelor de tuberculoză, utilizat singur în profilaxie.	Oral I.M.	Posibilitate de nevrită periferică, nevrită optică, convulsii, tulburări hepatice (hepatotoxicitate, icter). A se administra vit. B_6 pentru a evita manifestările neurologice (15 până la 100mg/zi). A se administra cu prudenţă în caz de insuficienţă hepatică.
Rifampicină	Rifadin Rimactan	Tratamentul iniţial al tuberculozei pulmonare. Întotdeauna asociată cu alte antituberculoase (mai ales izoniazidă)	Oral	Posibilitate de tulburări hepatice (icter), digestive (greţuri, vărsături, dureri epigastrice). Colorează în roşu– portocaliu urina, scaunele, lacrimile. A se supraveghea funcţia hepatică. A se administra pe nemâncate (hrana diminuă absorbţia).
Streptomicină (sulfat de)	Streptomicină	Mai puţin utilizată de la apariţia antituberculoase lor eficace şi mai puţin toxice. Tratamentul tuberculozei diseminate, al meningitei tuberculoase. Contraindicată în caz de insuficienţă renală.	IM	Posibilitate de nevrită periferică, leziune vestibulară şi auditivă (vertij, ataxie, surditate), de reacţie alergică şi tulburări renale. A se verifica funcţia vestibulară şi a se face probe audiometrice.
Pirazinamida	Pirazinamidă	Forme grave de tuberculoză pulmonară. Medicament de releu în cazuti rezistente la alte chimioterapice primare.	Oral	Acţiune hepatotoxică cu risc vital. Este contraindicată la hepatici.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetica

Farmacocinetica izoniazidei prezintă unele particularităţi. Absorbţia din intestin este bună, atingându-se concentraţia maximă în 1-2 ore, concentraţie care scade la jumătate după 6 ore. Difuziunea este bună în toate ţesuturile inclusiv SNC, LCR, seroase. Izoniazida este inactivată la nivel hepatic de către o acetiltransferază şi în funcţie de acest proces se deosebesc inactivatori "rapizi" şi inactivatori "lenţi". Aceştia din urmă inactivează substanţa de 4 ori mai lent decât primii, fiind candidaţi la polinevrită. Eliminarea izoniazidei se face pe cale urinară sub forma derivaţilor acetilaţi sau conjugaţi. Preparatul este contraindicat în psihoza maniacală şi se va administra cu prudenţă în epilepsie şi insuficienţă renală.

15.5.5.2. Etambutolul

Etambutolul este un tuberculostatic asemănător ca eficienţă cu HIN, care este indicat în tuberculozele rezistente la alte tuberculostatice. Determină destul de frecvent tulburări vizuale, şi uneori nevrită retrobulbară (reversibilă).

15.5.5.3. Pirazinamida

Este un derivat al HIN cu acţiune bactericidă asupra bacilului tuberculozei. Are o toxicitate mare pentru ficat (hepatite toxice în 15% din cazuri). Este indicat doar în cazul rezistenţei la alte tuberculostatice.

Tabelul nr. 15.10. Antituberculoase secundare

Nume general	Preparat	Cale administrare	Efecte secundare
Etionamida	Ethionamide	Oral	Toate aceste antituberculoase pot provoca efecte nedorite grave; bolnavul trebuie supravegheat îndeaproape Unele teste de laborator trebuie să fie efectuate periodic, cu scopul de a detecta orice perturbare organică.
Capreomicină (sulfat de)	Capastat ®	I.M.	
Cicloserină	Cycloserină	Oral	
Viomicina	Viomycin	Oral	
Kanamicina	Kanamycin	I.M.	

Scanned with OKEN Scanner

15.5.5.4. Etionamida

Etionamida (Nizotin) este un tuberculostatic de releu mai puțin activ decât izoniazida. Este indicat în asociere cu streptomicina şi HIN ca schemă inițială în tuberculozele primare grave şi la bolnavii care necesită corticoterapie. Întrucât doza utilă este apropiată de doza maximă substanța se va administra cu atenție deoarece sunt posibile tulburări gastro-intestinale, neurologice şi psihice asemănătoare cu cele de la izoniazidă. Se administrează per os în doză de 20 mg/kg/zi.

15.5.6. ANTIBIOTICE MACROLIDICE

În această grupă intră substanțe cu molecula de dimensiuni mari față de alte antibiotice (cuprin în structură un inel alifatic lactonic de dimensiuni mari), fapt pentru care au fost denumite macrolide.

În această grupă intră: **eritromicina, spiramicina, oleandomicina, troleandomicina, roxitromicina.**

Eritromicina

Este un antibiotic extras din *Streptomyces erithreus* cu acțiune bacteriostatică şi un spectru asemănător cu cel al penicilinei, cuprinzând în plus bacilul difteric, *Hemofilus influenzae*, brucelele şi *Mycoplasma pneumoniae*. Este inactivă față de flora coliformă intestinală. Indicațiile sale sunt destul de restrânse deoarece rezistența se instalează rapid.

Farmacocinetică

Eritromicina este instabilă în mediul acid, de aceea se dă în forme farmaceutice care să o protejeze de aciditatea gastrică.

Pentru forma orală există estolat, etilsuccinat, propionil, stearat de eritromicină. Se administrează per os şi se absoarbe din intestinul subțire atingând o concentrație maximă la 1-4 ore, care se menține 4-6 ore. Parenteral se administrează lactobionatul şi etilsuccinatul de eritromicină.

Se elimină la nivel renal în concentrații de 20% şi de asemenea prin intermediul glandelor salivare şi prin bilă. Difuzează relativ uşor în țesuturi, în pleură şi peritoneu şi ceva mai dificil în lichidul cefalorahidian.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanism de acţiune

Acţionează prin fixarea pe unitatea 50 S a ribozomului, blocând astfel transferul aminoacizilor către ARN-ul de transfer.

Reacţii adverse

În urma tratamentului se observă reacţii adverse frecvente, menţionându-se dureri şi iritaţie endovasculară (după eritromicina lactobionat – forma injectabilă).

Ocazional se observă fenomene de intoleranţă digestivă şi mult mai rar erupţii alergice şi icter colestatic reversibil după cure repetate. S-au mai semnalat de asemenea tulburări ale florei intestinale care au dus la infecţii cu *Candida albicans*. Insuficienţa hepatică constituie o contraindicaţie pentru preparatele din acest grup.

Indicaţii

Eritromicina constituie o alternativă la peniciline, atunci când acestea nu pot fi folosite- alergii la peniciline, infecţii stafilococice, etc. Reprezintă medicaţia de elecţie în pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*, cu *Chlamydia trachomatis* la sugar, în difterie.

Pentru sugari şi copiii mici, sărurile eritromicinei de tip propionil eritromicină şi etilscucinat de eritromicină sunt preferabile, deoarece nu sunt atacate de acidul clorhidric.

Eritromicina constituie un antibiotic de rezervă pentru infecţiile stafilococice medii, fiind de asemenea indicată în pneumonia interstiţială la copiii mari precum şi pentru sterilizarea bolnavilor şi purtătorilor de bacil difteric.

15.5.7. ALTE ANTIBIOTICE ACTIVE FAŢĂ DE STAFILOCOCII REZISTENŢI LA PENICILINĂ

Novobiocina

Este un antibiotic extras din Streptomyces niveus şi care este activ pe cale orală. Se concentrează în bilă şi difuzează slab în ţesuturi, pleură şi peritoneu. Nu trece în lichidul cefalorahidian. Este bacteriostatic sau bactericid în funcţie de concentraţie, având o acţiune moderată asupra stafilococilor. Acţionează prin liza membranei bacteriene şi de asemenea are proprietatea de a inhiba ADN-polimeraza blocând astfel sinteza de ADN.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele adverse observate după acest antibiotic constau în intoleranță digestivă, febră medicamentoasă, erupții cutanate, hematurie, neutropenie. Preparatul poate produce icter nuclear la nou-născuți și hemoliză la sugari. De aceea, este interzis la sugari și în timpul gravidității. Poate da de asemenea pozitivarea probelor hepatice.

Vancomicina

Este un antibiotic care prezintă o acțiune bactericidă și pentru bacilii gram pozitivi. Este indicat pe cale i.v. în septicemii fiind un antibiotic de rezervă, datorită efectelor adverse importante. Preparatul determină tromboflebită chimică, are o nefrotoxicitate marcată, poate da polinevrită și surditate definitivă în tratamentul care durează mai mult de 7 zile. Din cauza acestei toxicități este considerat un antibiotic "de disperare" în infecțiile stafilococice generalizate.

Lincomicina

Este o substanță cu spectru asemănător eritromicinei, la care rezistența se dezvoltă lent. Este indicată la bolnavii alergici la penicilină și poate fi administrată atât per os cât și parenteral.

Cloramfenicolul

Antibiotic care prezintă un interes aparte datorită proprietăților sale - primul antibiotic cu spectrul larg, primul antibiotic obținut prin sinteză (1949), administrare orală și parenterală etc. Produs de *Streptomyces venezuelae*, cloramfenicolul – ulterior obținut prin sinteză organică - are o structură chimică bine definită, relativ simplă, și are 4 izomeri dintre care 3 inactivi. Pe de altă parte, apariția fenomenelor toxice, în special a celor hematologice, a făcut să se restrângă indicația sa în special pentru tratamentul febrei tifoide gastroenterice grave, infecții urinare, bruceloză, tularemie, rickettsioze precum și în afecțiunile ale căror microbi sunt sensibili numai la cloramfenicol.

Efecte adverse

Cloramfenicolul trebuie considerat ca un antibiotic de excepție, cu utilizare de elecție în febra tifoidă.

Scanned with OKEN Scanner

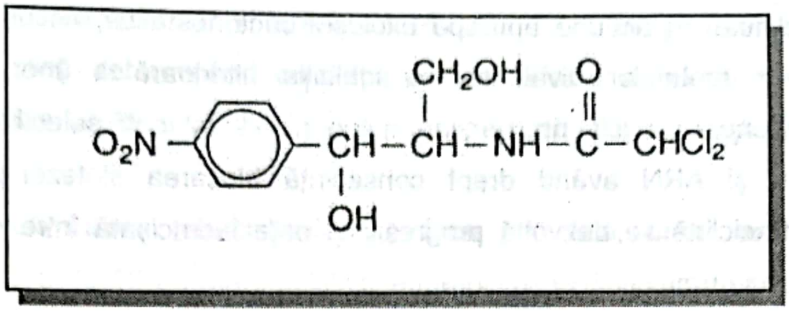


Figura 15.5. Cloramfenicolul

Foarte grave sunt accidentele sangvine: anemie aplastică cu sindrom hemoragipar, leucopenie şi agranulocitoză, panmieloftizie. Aceste accidente sunt foarte grave, adesea ireversibile şi apar la sfârşitul tratamentului şi uneori după săptămâni sau luni după oprirea administrării de cloramfenicol. Sunt deosebit de periculoase dozele globale de cloramfenicol de 25-30g precum şi tratamentele de durată şi repetate.

Ca fenomen toxic caracteristic nou-născuţilor şi mai ales prematurilor, este colapsul acut mortal – sindromul "cenuşiu". Acest sindrom se manifestă printr-o cădere bruscă a temperaturii, refuzul alimentaţiei, vărsături, tahipnee urmată de dispnee şi culoarea cenuşie a tegumentelor. Dacă tratamentul este oprit imediat simptomele sunt reversibile în 1-2 zile. Explicaţia fenomenului constă în insuficienţa de maturaţie a sistemului de glicuronoconjugare la copilul mic şi sugar.

15.5.8. GRUPUL ANTIBIOTICELOR TETRACICLINICE

Acest grup antibiotice are comun un nucleu tetraciclinic (hidronaftacenic).

Tetraciclinele naturale, **tetraciclina, clortetraciclina** şi **oxitetraciclina** au fost obţinute din culturi de *Streptomyces.* Actualmente, s-au obţinut pe cale semisintetică numeroşi derivaţi. Prezenţa Mg poate anihila acţiunea antimicrobiană când acesta este prezent ca impuritate în preparatul farmaceutic. Soluţiile de tetraciclină sunt incompatibile cu substanţele alcaline şi oxidante (se va evita administrarea orală concomitentă de tetraciclină cu hidroxid de aluminiu sau cu carbonat de calciu).

Scanned with OKEN Scanner

Tetraciclinele au acţiune aproape exclusiv bacteriostatică, acţionând prin chelarea cationilor metalelor bivalente, cu inhibiţia ulterioară a unor sisteme enzimatice bacteriene. La nivelul ribozomilor bacterieni este inhibată selectiv legătura dintre aminoacizi şi ARN având drept consecinţă blocarea sintezei proteice. Rezistenţa la tetraciclină se dezvoltă progresiv şi este încrucişată între diversele preparate din cadrul grupului cât şi cu cloramfenicolul.

Tetraciclinele sunt antibiotice cu spectru larg, fiind indicate în infecţii ale căilor respiratorii şi anexelor, îndeosebi în pneumopatii acute (dacă antibiograma indică, şi în otite şi sinuzite), în infecţii urinare şi biliare cu germeni sensibili la tetraciclină, în tifosul exantematic, în rickettsioză, în psitacoză, în limfogranulomatoza veneriană, în bruceloză, tularemie, dizenterie bacilară, tuse convulsivă şi în infecţiile rezistente la penicilină şi alte antibiotice.

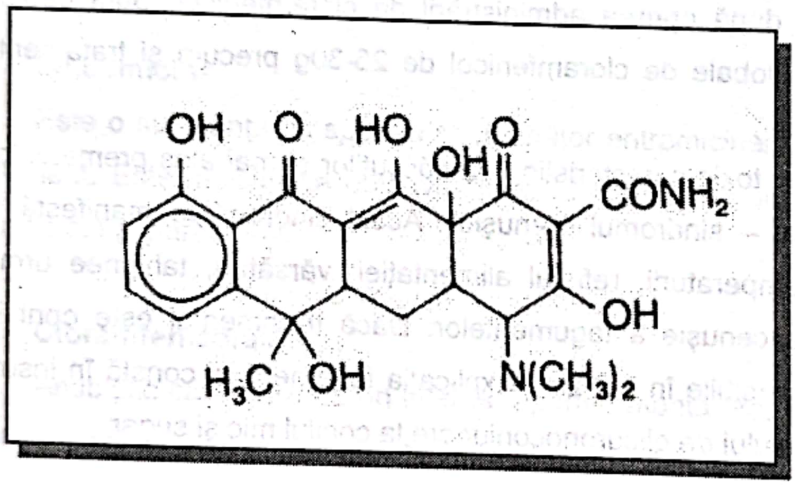


Figura 15.6. Tetraciclina

Farmacocinetică

Administrată per os, absorbţia este parţială, o cantitate din medicament rămânând şi la nivelul intestinului. Absorbţia este diminuată de lactate şi substanţe care conţin calciu, magneziu sau aluminiu. Absorbţia este favorizată în prezenţa citraţilor şi a fosfaţilor. Antibioticul se recomandă a fi administrat cu 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Bolnavul are voie să mănânce lapte, iaurt şi brânză de vaci doar după a 2-a sau a 3-a oră după tetraciclină. Absorbţia este favorizată de ingerarea unui mililitru de lichid pentru fiecare miligram de tetraciclină. Ajuns în circulaţie antibioticul circulă legat de proteine în proporţie de 25 – 50 % fiind activ în concentraţii de 2-10 gama/ml. Tetraciclinele trec mai greu în sistemul nervos central,

Scanned with OKEN Scanner

în lichidul cefalo-rahidian şi în lichidul articular. Trec însă prin placentă, se depun în oase şi dinţi determinând coloraţia galben-cafeniu a primei dentiţii (când sunt administrate în ultimul trimestru al sarcinii, perioada neonatală şi chiar în primii 2 ani de viaţă).

Eliminarea tetraciclinelor se face prin bilă, unde antibioticul atinge o concentraţie de 10 ori mai mare decât în sânge şi prin urină unde se realizează o concentraţie de 5 ori mai mare decât cea sangvină. Insuficienţa renală poate creşte nivelul sangvin până în zone periculoase.

Efecte adverse

Tulburări digestive. Aceste tulburări sunt benigne dar relativ frecvente şi se manifestă prin anorexie, greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree, senzaţie de arsură la defecaţie. Dispar la reducerea dozelor.

Alterarea mucoaselor se datoreşte atât intoleranţei faţă de tetraciclină, cât şi suprainfecţiei cu Candida albicans. Dintre acestea citãm: "limba de antibiotice" netedă şi atrofică, limba neagră piloasă, cheilita, anorectita şi vulvita. Acestea apar de obicei la câteva zile după debutul tratamentului sau la sfârşitul lui şi de aceea este bine să se **verifice la** fiecare 2-3 zile apariţia ciupercilor în urină pentru a se surprinde un eventual debut al unei candidoze generalizate.

Efectele alergice sunt mai puţin frecvente ca la penicilină şi constau în febră, erupţii, dermatite de contact.

Toxicitatea tetraciclinei se manifestă în special la nivel hepatic cu apariţia icterului. Preparatele vechi de tetraciclină sunt nefrotoxice, determinând alterări tubulare renale cu poliurie, proteinurie şi glicozurie.

Reacţii fotodinamice au fost înregistrate în special la dimetilclortetraciclină în urma acţiunii directe a razelor solare sau a razelor UV. De aici necesitatea de a se evita contactul cu lumina solară sau razele UV în timpul tratamentului.

Accidente particulare la sugari . În afară de acţiunea asupra dentiţiei copilului descrisă anterior, se mai întâlneşte oprirea creşterii în urma depunerii antibioticului în schelet (acţiune reversibilă), inhibarea fermenţilor pancreatici, iar la unii sugari s-a observat şi hipertensiune intracraniană. Atât opistotonusul cât şi bombarea fontanelei cedează rapid după oprirea tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 15.11. Tetracicline

Nume generic	Specialitate sau preparat	Cale adm.	Posologie, doză, medie, adult	Particularităţi
Clortetraciclină (clorhidrat de)	Aureomicină[R]	Local	În aplicaţie, o dată sau de mai multe ori pe zi.	Numai local. Medicament recomandat numai pentru infecţiile oculare.
Demeclociclina	Demeclocycline	Oral	300 mg la 12 ore	Prezintă o incidenţă mai mare a diabetului insipid (reversibil) datorită inhibiţiei acţiunii vasopresinei la nivelul tubilor renali.
Doxicilină (hidrat de)	Vibramicină[R]	Oral	100 mg la 12 ore, timp de 24 ore, apoi 100 mg/zi în continuare (în 1 sau 2 prize).	Doxicilina este mai bine absorbită pe cale orală decât celelalte tetracicline, dar există o incidenţă sporită a indispoziţiilor gastro-intestinale. Se poate administra în cazuri de insuficienţă renală.
Metaciclină (clorhidrat de)	Rondomicină[R]	Oral	150 până la 300 mg de 4 ori pe zi	
Minocilină (clorhidrat de)	Minocin[R]	Oral	200 mg.const., apoi 100 mg la 12 ore.	Există posibilitatea tulburărilor vestibulare: greţuri, vertijuri etc. Utilizat în profilaxie la purtători de meningococi.
Oxitetraciclină (clorhidrat de)	Teramicină[R]	Oral	250 până la 500 mg de 4 ori / zi.	
Rolitetraciclină Rolitetraciclină (nitrat de)	Reverin[R] Sintetrex[R]	IV.lent IM IV.	275 mg/zi 150 mg de 2 sau 3 ori/zi	Numai parenteral.
Tetraciclină (clorhidrat de)	Tetracyn[R] Tetrex[R]	Oral	250 până la 500 mg de 4 ori/zi	Este produsul cel mai utilizat.

15.5.9. ANTIBIOTICE POLIPEPTIDICE

Bacitracina

Este un antibiotic produs de *Bacilus licheniformis* sau *Bacilus subtilis*, având o acţiune bacteriostatică şi bactericidă asupra streptococilor hemolitici din grupa A şi mai puţin activă faţă de alţi coci gram pozitivi. Nu se absoarbe din tubul digestiv şi este foarte nefrotoxică. De aceea se utilizează local în infecţii de suprafaţă (plăgi

Scanned with OKEN Scanner

infectate, piodermite), iar pe cale orală în entritele stafilococice. Se citează de asemenea utilizarea intraarticulară, intrarahidiană şi în abcesele cerebrale. Bacitracina sub formă de discuri este utilizată în laborator pentru diferenţierea streptococilor hemolitici de grup A de alte tipuri de streptococi.

Polimixinele

Sunt antibiotice peptidice active numai pe bacili gram negativi (colibacili, hemofili, piocianic, klebsielle, shigelle şi salmonele). Ele sunt produse de către *V. Polymyxa* şi *B. colistinus* din care se obţin preparatele polymyxina B şi colistina sau polymyxina E. În general, preparatele din comerţ conţin amestecuri imperfect purificate. Polymixinele administrate i.m. pot da ca efecte secundare parestezii, tulburări neurologice (atingerea perechii a VIII-a, ameţeli, letargie, tulburări de vedere şi de vorbire), tulburări hepatice şi renale.

15.5.10. ANTINEISSERIENE

Spectinomicina

Spectinomicina numită şi actinospectacină este un antibiotic cu spectru antimicrobian foarte îngust dar cu o acţiune aproape selectivă asupra neisseriilor. De aceea, singura sa indicaţie este infecţia gonococică în care se administrează profund i.m. 2g la bărbat şi 4g la femei, doze suficiente pentru a produce vindecarea la peste 95 % din pacienţi. Nu dă rezistenţă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 15.12. Antifungice superficiale

Nume generic	Preparat	Indicații	Posologie	Cale adm.	Particularități
Griseofulvina	Fulvicin[R] Grisovin[R]	Tratament oral al infecțiilor fungice superficiale ale pielii, părului şi unghiilor	500mg până la 2g/zi în 4 prize	Oral	Se asociază uneori un tratament local. Absorbția griseofulvinei este facilitată, dacă se ia cu prânzuri bogate în grăsimi. Durata tratamentului este în funcție de localizarea infecției (6 luni, unghia degetului mâinii; 12 luni unghia degetului piciorului).
Haloprogina	Halotex[R]	Mai ales tratamentul piciorului de atlet.	Aplicații de 2 ori /zi, timp de 2-4 săptămâni	Local	
Miconazol (nitrat de)	Micatin[R]	Spectru antifungic foarte larg. Eficace în tratamentul piciorului de atlet şi altor micoze. Eficace contra candidozelor cutanate.	Aplicații 1-2 ori/zi timp de 4 săptămâni		
Telnaftat	Tinactin	Unul dintre agenții cei mai eficienți pentru tratamentul local al micozelor superficiale.	Aplicații pe reg. afectată de 2 ori/zi timp de 2-3 săpt. Trebuie să pătrundă bine.	Local	A se urma tratamentul 2 săpt. după dispariția tuturor semnelor vizibile ale infecției, pentru a evita reinfectarea.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 15.13. Antifungice utilizate în tratamentul candidozelor

Nume generic	Preparat	Indicaţii	Posologie, doză, medie, adult	Cale adm
Candicidină	Vanobid[R]	Tratamentul candidozei vaginale (vaginită). Tratamentul antifungic trebuie continuat chiar în timpul menstruaţiei.	1 ovul dimineaţa şi seara, timp de 2 săptămîni.	Vaginal
Clordantoină	Sporostacin[R]	Tratamentul candidozei vaginale (vaginită).	O aplicaţie completă de două ori/zi, timp de 2 săpt.	Vaginal
Miconazol (nitrat de)	Monistat[R]	Tratamentul local al candidozei vulvovaginale (moniliază)	O aplicaţie/zi timp de 2 săptămîni.	Vaginal
Nystatin	Mycostatin[R] Nadostin Nilstat[R]	Tratamentul candidozei orale (muguet), al candidozei vaginale (vaginită).	Candidoză orală, 100000 U.I. de 3 ori/zi, atît timp cît cultura este pozitivă. Candidoză cutanată: aplic. locale 2-3 ori/zi. Candidoză vaginală: 1-2 aplic. sau 1-2 aplic. sau 1-2 ov./zi, timp de 2 săptămîni. Se asociază uneori un tratament oral (500.000 U.I., de 3 ori /zi).	Oral Local Vaginal

Scanned with OKEN Scanner

15.5.11. ANTIBIOTICE ANTIFUNGICE

Studiul acestei categorii de substanţe este în plină dezvoltare datorită necesităţii de a combate înbolnăvirile micotice de suprafaţă sau viscerale care sunt în continuă creştere datorită utilizării pe scară largă a antibioticelor, corticosteroizilor, citostaticelor şi imunosupresivelor.

După modul şi locul de acţiune, aceste substanţe pot fi împărţite în:

- fungicide care acţionează local
- fungicide care pot acţiona şi sistemic.

Diagnosticul micologic va trebui revăzut la bolnavii care nu prezintă nici o ameliorare după 4 săptămâni de tratament. Posibilitatea infecţiilor mixte, unde există prezenţa ciupercilor şi bacteriilor, va trebui de asemenea să fie luată în considerare.

Griseofulvina

Este o substanţă produsă de *Penicilium griseofulvum* care se administrează pe cale orală, se absoarbe suficient pentru a produce niveluri sangvine modeste, dar niveluri înalte în cheratina părului şi a pielii. Efectul terapeutic apare în timp şi substanţa este eficientă în tratamentul tricofiţiei, favusului şi în onicomioze. Dintre efectele adverse se citează cefalee, greţuri, vărsături şi rareori erupţii şi tulburări hepatice.

Nistatin

Nistatin (Stamicin, Mycostatin) este un fungicid extras din *Streptomyces noursei* care se utilizează în candidoze acţionând prin creşterea eliminării de potasiu din celulă în urma unor modificări de permeabilitate membranară datorate blocării unor substanţe sterolice. Preparatul este insolubil în apă şi greu resorbabil. Se utilizează local, aplicările trebuind repetate de 3-6 ori în 24 ore timp de 10-20 de zile.

Nistatin este uneori utilizat în mod profilactic în cursul tratamentelor cu tetraciclină (mai ales la copiii mici) sau cu metronidazol, asociere de eficacitate îndoielnică.

Amfotericina B

Este un antibiotic solubil, fungistatic cu spectru larg, activ faţă de unele tulpini de Leishmania şi de Amoebe. Practic este utilizată numai în infecţii foarte

Scanned with OKEN Scanner

grave, histoplasmoză, candidoze generalizate, meningita amoebiană şi leishmaniozele rezistente la alte tratamente. Substanţa se administrează i.v. în perfuzie lentă dizolvată în soluţie glucozată 5% (nu în ser fiziologic deoarece precipită). Se administrează o perfuzie pe zi sau chiar la două zile fără a se depăşi 2-4g. Perfuzia trebuie precedată de o premedicaţie antipiretică şi de administrare de substanţe antihistaminice. Substanţa mai poate fi administrată local şi intrarahidian (după o prealabilă administrare de 10-20mg de hemisuccinat de hidrocortizon). Cu toate avantajale sale, amfotericina B este o substanţă foarte toxică (nefro-, neuro-, hepatotoxică), iritantă şi alergică.

Substanţa este interzisă în cursul graviditătii (în caz de necesitate în primul trimestru se întrerupe cursul sarcinii).

Clotrimazolul

Este un fungistatic cu spectru larg, de natură sintetică, care produce niveluri sangvine eficiente şi este activ în micozele locale, vaginitele cu candida şi trichomonas şi în unele micoze sistemice.

15.5.12. AGENŢI UTILIZAŢI ÎN TERAPIA SIFILISULUI

Agentul terapeutic de elecţie în această boală este penicilina, faţă de care nu s-a semnalat rezistenţă primară, agentul etiologic fiind deosebit de sensibil. Practic, se recomandă a se utiliza doze de penicilină care să asigure o penicilemie continuă eficientă pe o durată de 8-30 zile.

Cu cât tratamentul este instituit mai precoce cu atât el va fi mai eficace şi va necesita mai puţină penicilină. După încheierea tratamentului, bolnavul trebuie supravegheat clinic şi serologic încă 6 luni – 3 ani. Utilizarea incorectă, sau timp insuficient a penicilinei, cefalosporinei, tetraciclinei, cloramfenicolului sau eritromicinei favorizează instalarea unei boli lente cu simptomatologie frustă şi cu manifestări atipice.

La începutul tratamentului penicilina va fi administrată cu prudenţa necesară având în vedere posibilitatea apariţiei reacţiei Herxheimer. Dacă această fază a fost depăşită, se va trece la tratamentul care să asigure un nivel util şi continuu de antibiotic, folosindu-se atât penicilină cristalizată, cât şi Efitard sau Moldamin. La

Scanned with OKEN Scanner

copii dozele sunt proporţional mai mici. La pacienţii alergici la penicilină se va folosi Eritromicina.

Înainte de utilizarea penicilinei tratamentul se baza în special pe medicaţia cu arsen, bismut sau mercur. Bismutul injectabil, sub denumirea de Bismosal conţine salicilat de bismut în suspensie uleioasă care se administrează i.m. şi acţionează asupra treponemelor prin blocarea grupărilor SH ale acestora. Preparatul trece prin placentă şi se elimină prin urină, fecale, lapte, bilă şi salivă. Bismutul se prescrie înaintea tratamentului cu penicilină, pentru a se evita sau atenua producerea reacţiei Herxheimer (distrugerea masivă a agentului patogen cu punerea în libertate a endotoxinelor).

În tratamentul spirochetozelor la pacienţii alergici la penicilină se poate recurge la tetracicline sau la derivaţi de arsen cum sunt **neosalvarsanul** şi **arsenoxidul.**

15.5.13. SUBSTANŢE ANTIAMOEBIENE

Se cunosc substanţe care intervin fie în infecţiile intestinale, fie în cele localizate în diverse organe. Dintre acestea amintim: **metronidazolul** (util şi în trichomoniază).

În administrare per os, metronidazolul este contraindicat în trimestrul II şi III de sarcină. De asemenea, se mai utilizează **niridazolul** care cere prudenţă în administrare, deoarece este toxic nervos, mai ales pentru bolnavii cu insuficienţă hepatică; **tinidazolul, paromomicina şi phanquinonul** (care intră şi în compoziţia preparatului Mexaform, fiind însă toxic în doze mari administrate timp îndelungat).

15.5.14. TRICHOMONICIDE

(Tabelul 15.15)

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. 15.14. Substanţe antiamoebiene

Nume generic	Preparat	Indicaţii	Cale adm.	Efecte secundare	Particularităţi
Clorochină (fosfat de)	Aralen	Amoebiază extraintestinală Paludism	oral	Indispoziţii gastrointestinale, greţuri	A se administra la mese. tratament combinat în general cu alt amoebicid intestinal
Iodoclorhidroxichină	Entero-Vioform	Amoebiază intestinală asimptomatică. Trichomoniază	oral	Greţuri, vărsături, posibilitate de efecte neurotoxice	Contraindicat la bolnavii hipersensibili la iod sau cu maladii hepatice
Metronidazol	Flagyl	Amoebiază intestinală şi extraintestinală Trichomoniază	oral	Greţuri, anorexie, arsuri epigastrice, gust metalic	Este un amoebicid de calitate superioară, cu excepţia amoebiazei intestinale asimptomatice A se lua la mese. A se evita alcoolul (intoleranţă la alcool)

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. 15.15. Trichomonicide

Nume generic	Preparat	Indicaţii	Cale adm.	Particularităţi
Diiodochină (diiodohidroxichină)	Florachin Gynovule	Amoebicid	vaginal	A se opri tratamentul în caz de erupţie
Iodoclorhidroxichină	Vioform	Amoebicid Antifungic	vaginal	
Metronidazol	Flagyl	Trichomonicid sistemic Amoebicid	oral vaginal	A se administra la mese. A se evita alcoolul A se aştepta 6 săpt. între 2 tratamente, în infecţiile refractare

Scanned with OKEN Scanner

15.5.15. ANTIMALARICE

Antimalaricele combat dezvoltarea hematozoarului palustru în diversele stadii ale dezvoltării sale, acționând ca schizontocide sau gametocide. Ele fac parte din diverse grupe chimice.

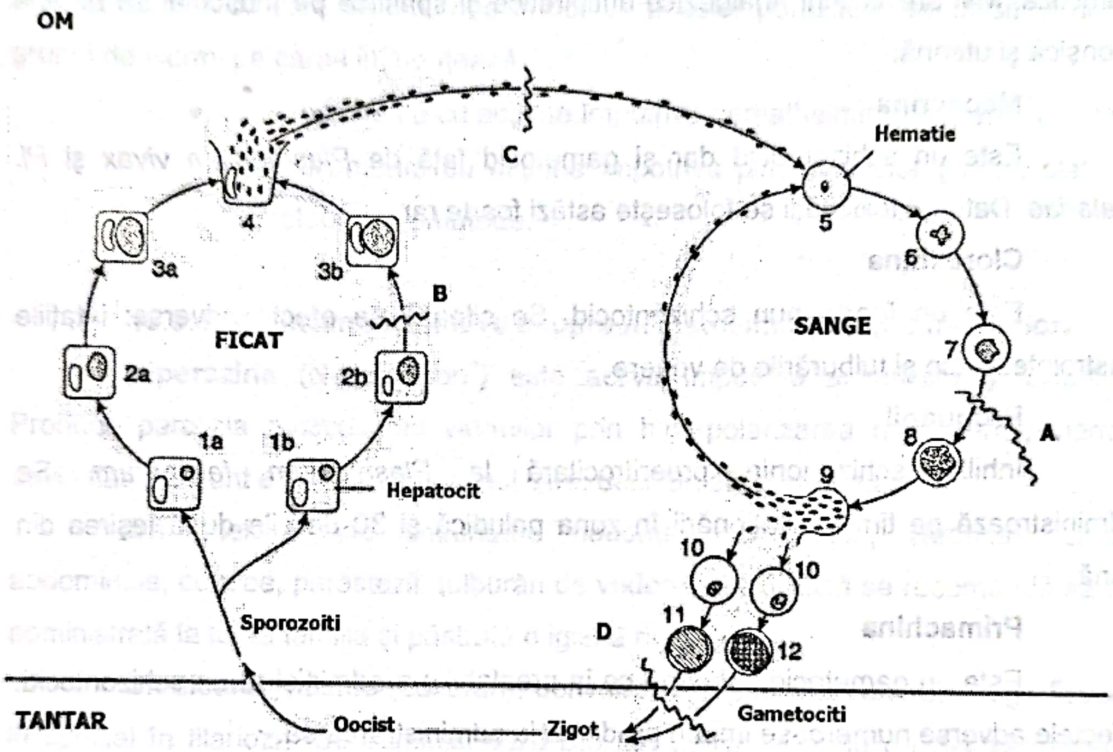


Fig 15.7. Ciclul de dezvoltare al paraziților din genul *Plasmodium*. **1a** Intrarea sporozoiților în celula hepatică (parazitul este cercul mic cenușiu); **2a** și **3a** Dezvoltarea schizonților în celula hepatică; **4** Ruptura celulei hepatice cu eliberare de merozoiți; **5** Intrarea merozoiților în hematii; **6** Trofozoit în hematite; **7** și **8** Dezvoltarea schizontului în hematite; **9** Ruptura hematiei cu eliberare de merozoiți, din care majoritatea vor parazita alte hematii; **10, 11** și **12** Intrarea unor merozoiți în hematii cu dezvoltarea de gametociți; **1b** Hipnozoiți; **2b** și **3b** Creșterea și multiplicarea hipnozoiților. **Locul de acțiune al antimalaricelor A.** Medicamente care tratează atacul acut de malarie (medicamente schizontocide hematice); **B.** Medicamente care acționează asupra hipnozoiților (folosite în cura radicală pentru *Pl. vivax* și *Pl. ovale*); **C.** Medicamente schizontocide tisulare, care previn atacul de malarie (împiedică infectarea/reinfectarea hematiilor); **D.** Medicamente cu acțiune gametocidă, care prevăd transmisia bolii.

Scanned with OKEN Scanner

Chinina

Sub formă de clorhidrat are o acţiune gametocidă asupra *Pl. vivac, malariae, ovale*, dar nu şi asupra *Pl. falciparum.* Se administrează per os la 3-4 ore , în doză de 1-2g/zi, timp de 1-2 săptămâni. Efectele adverse constau în vâjâituri în urechi, surzenie, greţuri, vărsături, erupţii cutanate. La unii bolnavi, cu deficit ereditar de glucozo-6-fosfat dehidrogenază poate produce febră bilioasă hemoglobinurică şi hemoliză. Mai are acţiuni analgezice-antipiretice şi spastice pe musculatura netedă bronşică şi uterină.

Mepacrina

Este un schizontocid dar şi gametocid faţă de *Plasmodium vivax* şi *Pl. malariae*. Datorită toxicităţii se foloseşte astăzi foarte rar.

Clorochina

Este un foarte bun schizontocid. Se citează ca efecte adverse: iritaţiile gastrointestinale şi tulburările de vedere.

Proguanil

Inhibă schizogonia preeritrocitară la *Plasmodium falciparum.* Se administrează pe timpul staţionării în zona paludică şi 30 de zile după ieşirea din zonă.

Primachina

Este un gametocid util după ce în prealabil s-a administrat un schizontocid. Efectele adverse numeroase impun prudenţa la administrarea sa.

Alte antipaludice

Se mai utilizează **Pirimetamina, Sulfometoxina** (cu acţiune ultraprelungită, utilă în malaria cu *Pl. falciparum*) şi **Trimetoprimul** (malaria rezistentă la Clorochină).

15.6. ANTIHELMINTICELE

Sunt medicamente folosite pentru debarasarea organismului de viermii paraziţi (helminţi):

- prin determinarea eliminării paraziţilor – acţiune **vermifugă**
- prin distrugerea acestora - acţiune **vermicidă.**

Multe dintre aceste substanţe exercită ambele acţiuni, în funcţie de doză.

Antihelminticele atacă parazitul prin diferite modalităţi:

Scanned with OKEN Scanner

- paralizia sau moartea sa, determinând eliminarea din organism;
- lezarea ţesuturilor viermelui;
- modificarea şi dereglarea metabolismului său normal;
- dezintegrarea şi digestia sa parţială sau totală, realizată de acţiunea unui ferment proteolitic.

În ţara noastră, cele mai frecvente sunt parazitozele intestinale. Medicamentele cu care se intervine împotriva acestor parazitoze se clasifică după grupul de viermi pe care-i influenţează:

- medicamente cu acţiune împotriva nemathelminţilor (viermi rotunzi)
- medicamente cu acţiune împotriva plathelminţilor (viermi plaţi) – cestode şi trematode.

15.6.1. Medicamente active asupra nemathelminţilor (nematodelor)

Piperazina (Nematocton®) este activă împotriva ascarizilor şi oxiurilor. Produce paralizia musculaturii viermilor prin hiperpolarizarea membranei; viermii devin flasci şi sunt eliminaţi cu scaunul. Are, deci, un efect vermifug.

Dă unele efecte secundare nedorite, ca: greţuri, vărsături, dureri abdominale, cefalee, parastezii, tulburări de vedere. În oxiuroză se recomandă să fie administrată la toată familia şi păstrată o igienă riguroasă.

Dietilcarbamazine (Loxuran), derivat piperazinic, este un vermifug eficace, în special în filarioză. Se administrează p.o., în trei prize, timp de 3-4 săptămâni. Poate determina tulburări digestive şi alergice.

Pirviniu embonat (Pirviniu pamoat – Vermigal®). Este un colorant roşu, activ asupra oxiurilor, inhibând procesele respiratorii şi glicoliza. Se administrează în doză unică şi se repetă după două săptămâni. Rareori dă tulburări digestive, cefalee, reacţii de fotosensibilizare. Colorează scaunul şi lenjeria în roşu.

Pirantel embonat (Pirantel pamoat). Este un derivat pirimidinic, activ în infestările cu ascarizi, oxiuri, Ancylostoma duodenale, Necator americanus. Acţionează prin paralizia plăcii motorii a viermelui (curarizant depolarizant şi anticolinesterazic). Se administrează în doză unică; se repetă la două săptămâni. Produce rareori efecte secundare digestive, erupţii cutanate.

Levamisolul (Decaris) este un derivat aminotiazolic, activ faţă de ascarizi, Ancylostoma duodenale şi alte nematode. Acţionează prin blocare neuromusculară, cu efect vermifug. Se administrează în doză unică (seara la culcare); se poate repeta

Scanned with OKEN Scanner

după o săptamână. Efectele secundare sunt rare, în special din partea tubului digestiv, şi numai la doze mari sau în cure prelungite poate da agranulocitoză.

Mebendazolul (Vermox), derivat de benzimidazol, este activ faţă de majoritatea nematodelor, fiind medicaţia de elecţie în tricocefaloză. Se administrează în doză unică sau fracţionat dimineaţa şi seara. Se poate repeta după trei săptămâni.

Tiabendazolul, derivat de benzimidazol, este util la toate tipurile de nematode. Indicat, mai ales, în infestările cu Strongiloides şi Ancylostoma, este bine să fie evitat în ascaridioză, deoarece s-a semnalat eliminarea lor pe gură şi nas. Se administrează în două reprize, după mese, timp de două zile.

Befeniu hidroxinaftoat. Este un compus de amoniu cuaternar, foarte activ în infestările cu Ancylostoma duodenale. Efectele secundare sunt foarte reduse. Se administrează în doză unică.

Metilrosanilina (Oxiuran®), sub formă de clorură, este folosită în oxiuroză, strongiloidoză; este şi antiseptică. Se administrează în cure de 5 – 7 zile. Poate da uneori greaţă, vărsături, diaree, colici, cefalee, ameţeli, oboseală.

15.6.2. Medicamente active asupra cestodelor

Niclosamida este un preparat activ în teniază, botriocefaloză etc. Inhibă respiraţia şi captarea glucozei de către viermi, aceştia fiind eliminaţi morţi prin scaun (efect vermicid).

La Tenia solium, în urma digestiei proglotelor se eliberează ouăle, putându-se dezvolta cisticercoza; în această situaţie, în mod obligatoriu se va da un purgativ salin la 1 – 2 ore de la administrarea antihelminticului, pentru a se elimina fragmentele înainte de a fi digerate.

Preparatul este bine tolerat, apărând rareori greţuri, dureri abdominale. Se administrează p.o., în doză unică.

Mepacrina, antimalaric schizontocid, exercită şi acţiune tenifugă. Se administrează prin sondă duodenală, în doză unică, după care se dă un purgativ salin (este bine să se dea un purgativ salin şi cu o seară înainte). Fenomenele secundare nedorite sunt, mai ales, digestive. Pentru calmarea vomei se poate da Emetiral, Metoclopramid, Ondasetron.

Paromomicina, antibiotic aminoglicozidic, obţinut în urma fermentaţiei produse de Streptomyces rimosus, este eficace faţă de cestode.

Praziquantelul este util în teniază, schizostomiază şi paragonimiază.

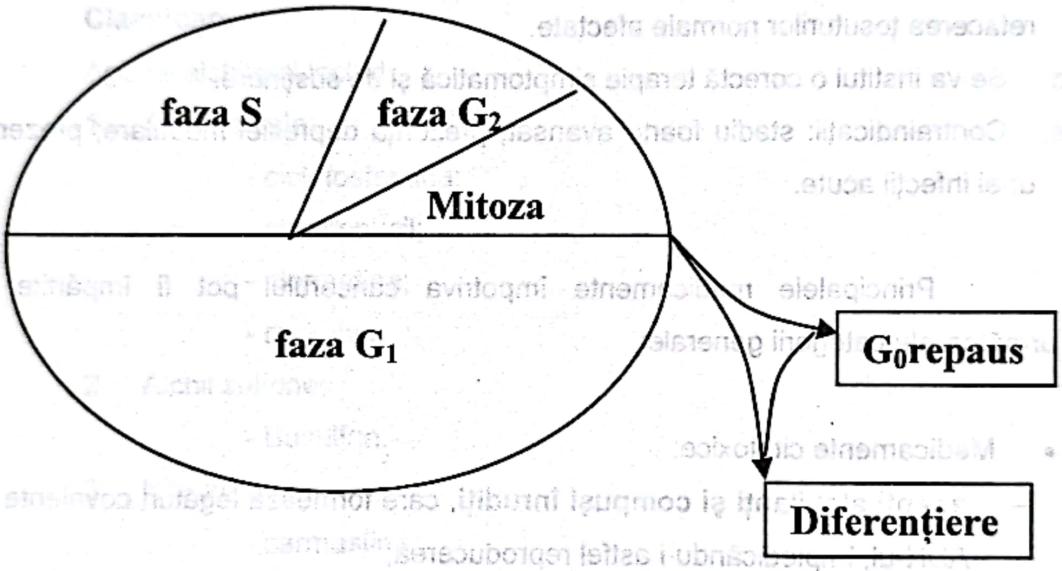
Scanned with OKEN Scanner

15.7. CHIMIOTERAPICE ANTICANCEROASE

În cancer, mecanismul normal de feedback, care mediază creşterea celulară, este deficitar. Din acest motiv, multiplicarea celulară nu se opreşte atunci când atinge punctul optim, iar celulele continuă să se multiplice, la început exponenţial.

Ciclul mitotic al celulelor care se divid constă în 4 faze.

Figura 15.8. Ciclul celular mitotic



Faza G_0 - repaos
Faza G_1 - sinteza componentelor ADN
Faza S - sinteza ADN
Faza G_2 - sinteza componentelor pentru mitoză

Medicamentele anticanceroase pot fi clasificate în funcţie de acţiunea lor asupra ciclului celular:

- **dependente de ciclu** - active asupra celulelor care proliferează. În general, acestea sunt mai active într-o anumită fază a ciclului celular.
- **independente de ciclu** - omoară celulele tumorale, indiferent dacă acestea proliferează sau sunt în repaus.

Scanned with OKEN Scanner

Principii generale ale chimioterapiei:

1. Selecția pacientului:

a. Se stabileşte dacă chimioterapia este cel mai bun tratament posibil.

b. Se va hotărî dacă beneficiul justifică riscul.

c. Terapia se va instala cât mai precoce posibil.

2. Selecția agentului chimioterapic:

a. Se stabileşte agentul cel mai eficient la care tumora este sensibilă.

b. Se recomandă folosirea unor combinații sinergice, pentru a reduce la minim toxicitatea.

c. Se recomandă folosirea unor doze mari chimioterapice, cu intervale, pentru refacerea țesuturilor normale afectate.

d. Se va institui o corectă terapie simptomatică şi de susținere.

e. Contraindicații: stadiu foarte avansat; prezența depresiei medulare; prezența unei infecții acute.

Principalele medicamente împotriva cancerului pot fi împărțite în următoarele categorii generale:

- Medicamente citotoxice:
  - **agenți alchilanți şi compuşi înrudiți**, care formează legături covalente cu ADN-ul, împiedicându-i astfel reproducerea;
  - **analogi metabolici (antimetaboliti)**, care blochează sau distrug una sau mai multe căi implicate în sinteza ADN-ului;
  - **antibiotice citostatice**, adică substanțe de origine microbiană, care împiedică diviziunea celulară;
  - **alcaloizi din Vinca şi compuşi înrudiți** - substanțe de origine vegetală, care afectează specific funcția microbulară şi inhibă formarea fusului mitotic.

- Agenți care acționează asupra receptorilor hormonilor steroizi:
  - **hormoni steroizi**: glucocorticoizi, estrogeni şi androgeni;
  - **antagonişti** - inhibă secretarea hormonilor sau le contracarează acțiunea.

- Agenți antisens – terapie genică.

Scanned with OKEN Scanner

15.7.1. AGENŢI ALCHILANŢI

Acţionează atât asupra celulelor în diviziune, cât şi asupra celor care nu se divid.

Structură. Relaţia structură acţiune

Sunt compuşi care cuprind grupări alchil foarte reactive (avide de electroni), capabile să se combine cu grupări nucleofile (bogate în electroni), la nivelul bazelor ADN-ului. Reacţia cea mai sensibilă constă în N7-alchilarea guaninei. Se produce, în acest fel, alterarea ADN-ului şi, ca urmare, şi a funcţiilor sale.

Clasificare

Agenţii alchilanţi includ:

1. Azotiperitele:
   - ciclofosfamida;
   - clorambucil;
   - clormetina;
   - melfalan.
2. Alchil sulfone:
   - Busulfan.
3. Nitrozureele:
   - carmustina;
   - lomustina.
4. Alţi compuşi care acţionează ca agenţi alchilanţi:
   - cisplatina;
   - dacarbazina;
   - procarbazina;
   - tiotepa.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 15.16. Agenți alchilanți și alți compuși înrudiți

Agent alchilant	Mecanism de acțiune	Farmacocinetică	Indicații	Reacții adverse
1. AZOTIPERITELE				
Cyclofosfamida	Este activată în organism prin metabolizare.	Se absoarbe bine din intestin. Este metabolizată hepatic sub acțiunea sistemului cit. P_{450} – oxidază.	1.limfom non-Hodgkin; 2. cancer de sân şi de ovar; 3. neuroblastom.	1. greață şi vomă; 2. depresie medulară; 3. cistită hemoragică; 4. alopecie.
Clorambucil		Se metabolizează în totalitate.	1. leucemia limfatică cronică; 2. limfoame maligne.	1. uneori greață şi vomă; 2. depresie medulară moderată (leucopenie şi trombocitopenie); 3. fibroză pulmonară; 4. sterilitate masculină.
Clormetina (Mechlorethamină)	În organism, este convertită spontan, într-un compus citotoxic.	Se administrează numai pe cale i.v., căci dizolvată în apă, este foarte instabilă şi intră în reacție cu diferiți constituenți din organism.	1. boala Hodgkin; 2. limfoame non-Hodkin.	1. greață şi vomă; 2. leucopenie şi trombocitopenie moderate; 3. tulburări menstruale; 4. sterilitate masculină; 5. alopecie.
Melfalan			1. mielom multiplu; 2. cancer de sân şi de ovar.	1. rareori, greață şi vomă; 2. leucopenie şi trombocitopenie cu caracter întârziat; 3. posibil fibroză pulmonară; 4. amenoree; sterilitate.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 15.16. Agenți alchilanți şi alți compuşi înrudiți (continuare)

Agent alchilant	Mecanism de acțiune	Farmacocinetică	Indicații	Reacții adverse
2. BUSULFAN		Se absoarbe bine pe cale orală, iar, datorită metabolizării hepatice, are o durată scurtă de acțiune.	1. leucemia granulocitară cronică.	1. ocazional greață şi vomă; 2. depresie medulară prelungită; la doze mari cauzează pancitopenie; 3. creşterea uricemiei şi precipitarea uraților la nivel renal; 4. fibroză pulmonară.
3. NITROZUREELE				
Carmustina Lomustina	Radicalii alchil activi se formează prin degradare spontană neenzimatică. Eliberează şi izocianați, care vor inactiva unele enzime reparatoare ale ADN-ului.	Au liposolubilitate înaltă, care le permite traversarea barierei hematoencefalice.	Tumori ale creierului şi meningelui.	1. greață şi vomă; 2. depresie medulară marcată cumulativă şi tardivă.
4. ALȚI COMPUŞI				
Cisplatina	În organism, complexul pierde cei 2 ioni de clor şi se leagă prin punți intra şi intercatenare de ADN, cu ruperea macromoleculelor.	Se adm. i.v., se distribuie către majoritatea țesuturilor. Se elimină neschimbată prin rinichi.	1. tumori solide de testicul şi ovar; 2. cancer pulmonar.	1. greață şi vărsături severe; 2. mielotoxicitate moderată; 3. nefrotoxică, dacă nu se instituie regim de hidratare şi diureză; 4. accidente ototoxice; 5. neuropatii periferice.
Agent alchilant	Mecanism de acțiune	Farmacocinetică	Indicații	Reacții adverse
Dacarbazina	Este activată de enzime hepatice şi rezultă un metabolit cu proprietăți alchilante.	Se adm. i.v. şi este eliminată prin metabolizare hepatică.	1. boala Hodgkin; 2. melanom malign.	1. greață şi vărsături severe; 2. mielotoxicitate; 3. alopecia.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 15.16. Agenți alchilanți şi alți compuşi înrudiți (continuare)

Agent alchilant	Mecanism de acțiune	Farmacocinetică	Indicații	Reacții adverse
Procarbazina		Se adm. p.o., penetrează în majoritatea țesuturilor. Se elimină prin metabolizare hepatică.	1. boala Hodgkin.	1. greață şi vomă; 2. depresie medulară; 3. simptome neurologice; 4. erupții cutanate.
Thiotepa		Se adm. i.v..	1. adenocarcinoame de sân şi ovar; 2. boala Hodgkin.	1. greață şi vomă; 2. toxicitate medulară mare; 3. inhibarea spermatogenezei.

Scanned with OKEN Scanner

15.7.2. ANALOGI METABOLICI (antimetaboliți)

Analogii metabolici sunt structural asemănători unor compuși endogeni și sunt antagoniști ai acestora. Antagoniști ai:

- acidului folic (metotrexat);
- pirimidinelor (fluorouracil, citarabina);
- purinelor (mercaptopurina, tioguanina).

15.7.2.1. Antagoniști ai acidului folic

Metotrexatul

Mecanism de acțiune

Folații sunt esențiali pentru sinteza nucleozidelor purinice și a timidilatului, care sunt, la rândul lor, esențiali pentru sinteza ADN-ului și diviziunea celulară.

Pentru a juca rol de coenzime, folații trebuie să fie reduși la tetrahidrofolați. Această reacție este catalizată de *dihidrofolat reductază.*

Metotrexatul inhibă competitiv enzima, iar aceasta nu mai poate reduce acidul dihidrofolic la acid tetrahidrofolic.

Sinteza nucleozidelor purinice și a timidilatului este astfel blocată, fapt semnificativ pentru citotoxicitatea metotrexatului.

Rezistența la metotrexat poate apare prin scăderea transportului transmembranar, alterarea dihidrofolat reductazei, cu scăderea afinității la metotrexat, cantități crescute de enzimă

Farmacocinetică

Administrat de obicei oral (dar și i.v.; i.m.), metotrexatul se leagă, în parte, de proteinele plasmatice. Prezintă o bună distribuție tisulară (exceptând SNC, drogul având liposolubilitate scăzută, nu trece bariera hemato-encefalică). Metotrexatul nu este metabolizat, iar clearence-ul său este dependent de funcția renală. Se recomandă administrare cronobiologică.

Indicații

- leucemie acută limfoblastică;
- coriocarcinom;
- limfom non-Hodgkin;
- cancer de sân;
- afecțiuni cu patologie autoimună (ex: artrită reumatoidă).

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse

- depresie medulară;
- greață și vărsături;
- alterarea mucoasei gastro-intestinale;
- la doze mari: nefrotoxicitate.

Efectele toxice ale metrotrexatului asupra celulelor normale pot fi reduse prin administrarea de acid folinic (leucovorin).

Interacțiuni

Se recomandă prudență în asocierea metotrexatului cu substanțe care au capacitatea de a-l deplasa de pe proteinele plasmatice, crescându-i astfel potențialul toxic: **salicilați, sulfamide, fenitoină, tetraciclină, cloramfenicol.**

15.7.2.2. Analogii pirimidinelor

a. Fluorouracil

Structură

Este analogul cu fluor în poziția 5 al uracilului (bază pirimidinică).

Mecanism de acțiune.

Fluorouracilul interferează cu sinteza timidilatului și, deci, cu sinteza ADN. Este convertit într-un "nucleotid fraudulos": fluorodezoxiuridin monofosfat (FDUMP). Acesta interacționează cu sinteza de timidilat și cofactorii folați, dar nu poate fi convertit în timidilat. Rezultatul este inhibarea sintezei de ADN.

Farmacocinetică

Fluorouracilul poate fi administrat oral sau intravenos. După absorbție este distribuit rapid în toată apa corpului și traversează prompt bariera hemato-encefalică. Suferă conversie rapidă în nucleotidă, în ficat, doar 20% din doză eliberându-se neschimbată în urină. $T_{1/2}$ este de 11 min.

Indicații

- cancer de sân, ovar;
- cancer de colon, stomac, pancreas;
- cancer de cap și gât;
- leziuni precanceroase ale pielii (aplicație topică).

Contraindicații

- insuficiența hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse

- greață și vărsături;
- afectarea epiteliului gastro-intestinal;
- depresie medulară.

b. Citarabina

Structură. Este analog al citidinei (nucleozidul citozinei).

Mecanism de acțiune

Citarabina intră în celula țintă și suferă aceleași reacții de fosforilare ca și nucleozida fiziologică pentru a da trifosfatul. Drogul este încorporat în ARN, cât și în ADN, într-o măsură limitată, tulburând funcționalitatea lor. Principala sa acțiune citotoxică este inhibarea ADN polimerazei de către trifosfatul său.

Farmacocinetică

Citarabina este administrată intravenos sau subcutanat. Este metabolizată în ficat și este capabilă să străbată bariera hemato-encefalică cu eficiență moderată.

Indicații

- leucemia acută mieloidă;
- leucemia acută mieloblastică.

Efecte secundare

- greață și vărsături;
- depresie medulară: leucopenie, trombocitopenie, anemie (uneori severe).

15.7.2.3. Analogii purinelor

Mercaptopurina, tioguanina și azatioprina

Structură. Mercaptopurina și tioguanina sunt analogi ai purinelor fiziologice cu un atom de sulf în poziția 6, (analogi ai hipoxantinei și, respectiv, ai guaninei). Azatioprina este un derivat de mercaptopurină, care se desface, în organism, în mercaptopurină și un derivat imidazolic.

Mecanism de acțiune

În celule, sunt convertite în ribonucleotide "frauduloase", cu acțiune citotoxică prin mai multe mecanisme: inhibă sinteza de novo a purinei și pot fi ele însele încorporate în ADN, alterându-i funcțiile.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetică

Ambele substanțe sunt bine absorbite în administrarea orală. Suferă fenomenul "primului pasaj", fiind inactivate de enzimele hepatice; produşii metabolici rezultați sunt eliminați urinar.

Indicații

- leucemii acute;
- leucemia mieloidă cronică.

Efecte adverse

- depresie medulară;
- afectarea funcției hepatice, în funcție de doză (icter colestatic până la necroză).

15.7.3. ANTIBIOTICE CITOSTATICE

Există substanțe produse de câteva specii de Streptomyces, care au proprietăți anticanceroase. Efectele lor se produc, mai ales, prin acțiunea directă asupra ADN-ului.

15.7.3.1. Antraciclinele

Principalul antibiotic anticanceros tip antraciclină este doxorubicina. Altele sunt epirubicina, daunorubicina şi idarubicina.

Mecanism de acțiune

Doxorubicina se intercalează între perechile de baze adiacente ADN-ului, cu blocarea funcțiilor acestuia. De asemeni, interacționează cu *topoizomeraza II,* cauzând scindarea catenei de ADN şi blocarea sintezei de ADN şi ARN. În plus, se leagă de membrane, afectând mecanismele de transport ionic.

Farmacocinetică

Se administrează în perfuzie i.v. şi este repede absorbită de cele mai multe țesuturi, dar nu penetrează bariera hemato-encefalică. Este excretată, în principal, prin bilă.

Indicații

- sarcoamele de părți moi; osteosarcom;
- boala Hodgkin şi limfoame non-Hodgkin;
- cancer de sân, pulmon, ovar, tiroidian;
- daunorubicina: în tratamentul leucemiilor acute.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse

- depresie medulară; greaţă şi vomă; alopecie;
- în mod particular – cardiotoxicitate (iniţial aritmii, până la insuficienţă cardiacă congestivă).

15.7.3.2. Bleomicina

Structură. Antibiotic glicopeptidic chelator de metale.

Mecanism de acţiune

Acţiunea constă în degradarea ADN-ului preformat. Acţiunea implică chelarea fierului feros şi interacţiunea cu oxigenul, având ca rezultat formarea de radicali liberi. Aceştia se leagă de ADN, cauzând fragmentarea catenelor şi degajarea de baze libere.

Bleomicina este activă, atât asupra celulelor aflate în faza G_2 a ciclului celular sau în mitoză, cât şi asupra celulelor aflate în repaus (G_0).

Farmacocinetică

Se administrează parenteral. Este inactivată de aminopeptidaze tisulare, însă o parte se excretă renal, nemodificată.

Indicaţii – se utilizează în combinaţii în:

- boala Hodgkin;
- cancer testicular.

Efecte adverse

- fibroză pulmonară;
- reacţii de hipersensibilizare;
- uşoară depresie medulară.

15.7.3.3. Dactinomicina

Mecanism de acţiune

Se intercalează între perechile de baze ale ADN-ului, interferând deplasarea ARN-polimerazei de-a lungul genei şi împiedicând astfel transcripţia ADN.

Acţionează, în special, asupra celulelor care proliferează.

Farmacocinetică

Se administrează parenteral şi atât drogul nemetabolizat, cât şi produşii de metabolism se excretă prin bilă.

Scanned with OKEN Scanner

Indicații

- melanom;
- tumora Wilms (în asociații).

Efecte adverse

- depresie medulară;
- iritații gastro-intestinală;
- reacții cutanate.

15.7.3.4. Mitomicina

Mecanism de acțiune. Sub acțiunea enzimelor hepatice, formează agenți alchilanți.

Farmacocinetică. Administrată i.v., este amplu distribuită în organism şi se metabolizează în ficat.

Indicații. Acționează asupra celulelor tumorale hipoxice şi se utilizează în adenocarcinoame de gât, plămân, stomac, pancreas.

Efecte adverse

- depresie medulară;
- nefrotoxicitate;
- fibroză pulmonară.

15.7.4. ALCALOIZII DIN VINCA ŞI COMPUŞII ÎNRUDIȚI

15.7.4.1. Alcaloizii din Vinca

Alcaloizii din Vinca sunt derivați din planta numită *Vinca rosea*, principalii alcaloizi fiind **vincristina, vinblastina şi vindesina.**

Mecanism de acțiune

Aceştia acționează legându-se de tubulină şi inhibă polimerizarea acesteia în microtubuli, împiedicând formarea fusului mitotic în celule în cursul mitozei şi cauzând oprirea în metafază. Efectele lor devin manifeste numai în timpul mitozei. Ele inhibă, de asemenea, alte activități celulare care implică microtubulii, cum ar fi fagocitoza leucocitelor şi chimiotaxia.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetică

Se administrează parenteral. Sunt rapid sechestraţi în celule, în mod special, în globulele albe şi plachete (50% din drogul aflat în sânge). Excreţia produşilor de metabolism se face, în principal, prin bilă.

Indicaţii

Vincristina (Oncovin®) – component al schemelor MOPP sau COP, în tratamentul leucemiei acute, limfoamelor etc.

Vinblastina – component al schemei ABDV pentru boala Hodgkin, alte limfoame, sarcom Kaposi, etc.

Efecte adverse

Alcaloizii din Vinca sunt relativ netoxici.

Vincristina - slabă acţiune mielotoxică;

- neurotoxică (nevrită periferică, ileus paralitic).

Vinblastina - depresie medulară;

- alopecie.

15.7.4.2. Compuşi înrudiţi cu alcaloizii din Vinca

Sunt substanţe de origine vegetală, care afectează funcţia microtubulară şi blochează formarea fusului mitotic.

Etopozida este derivată din rădăcina de mătrăgună. Modul său de acţiune nu este chiar cunoscut, dar s-ar putea datora inhibării funcţiei mitocondriale şi transportului nucleozidelor, precum şi unui efect asupra topoizomerazei II, asemănător cu cel pe care l-am văzut la doxorubicin. Poate fi administrată oral sau intravenos şi are o distribuţie amplă, dar nu pătrunde bariera hemato-encefalică. Este secretată, mai ales, prin urină.

Efecte adverse sunt greaţa şi vărsăturile, mielosupresia şi căderea părului.

Taxolul este un derivat al scoarţei de tisă, care acţionează asupra microtubulilor, stabilizându-i (de fapt, "îngheţându-i") în stare polimerizată. Acest lucru are repercusiuni asemănătoare celor descrise mai sus pentru alcaloizii din Vinca. Efectele adverse includ depresia măduvei şi parestezii. În experimentele iniţiale, s-a dovedit eficace în cancerul ovarian şi în cancerul de sân rezistent la alte medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

15.7.5. HORMONI ŞI ANTAGONIŞTI HORMONALI

Tumorile derivate din ţesuturi sensibile la hormoni pot fi hormono-dependente. Creşterea lor poate fi inhibată de hormoni cu acţiune opusă, de antagonişti ai hormonilor sau de agenţi care inhibă sinteza hormonilor relevanţi. Hormonii sau analogii hormonilor care au ei înşişi acţiune inhibitoare asupra anumitor ţesuturi pot fi folosiţi în tratamentul tumorilor acelor ţesuturi.

15.7.5.1. Hormoni steroizi

Glucocorticoizii au efecte inhibitorii asupra proliferării limfocitelor şi sunt folosiţi în leucemii şi limfoame. Mai sunt folosiţi cu rol adjuvant în alte cancere, pe baza acţiunii lor asupra metabolismului calciului şi asupra presiunii intracraniene mărite (ex: **Prednison**).

Estrogenii, cum ar fi **fosferolul** (un prodrog, activat de fosfataza acidă, în ţesutul prostatic, pentru a produce stilbestrol), blochează efectul androgenilor în tumorile de prostată androgen-dependente. Estrogenii sunt, de asemenea, folosiţi ocazional, în cazul femeilor cu cancer de sân, aflate în postmenopauză.

Progestagenii sunt utili în neoplasmul endometrial. Principalul agent folosit este **medroxiprogesteronul acetat**.

Dependenţa hormonală a tumorilor tratate cu steroizi se leagă, în general, de prezenţa receptorilor de steroizi în celulele maligne. Numărul de receptori poate fi estimat în specimenele de biopsie şi aceasta asigură o orientare privind eficacitatea potenţială a terapiei cu hormoni.

15.7.5.2. Analogi ai G_n RH

Analogii de hormon eliberator de gonadotrofine, administraţi în doze constante (care asigură o concentraţie sangvină stabilă), inhibă eliberarea de gonadotrofine (LH şi FSH). Aceşti agenţi – **leuprolide, goserelin** – sunt utili în cancerul de prostată sau cancerul de sân, la femei în premenopauză.

Scanned with OKEN Scanner

15.7.5.3. Antagonişti hormonali

a. Antiestrogeni

Tamoxifenul este deosebit de eficient în unele cazuri de cancer de sân hormono-dependent şi poate avea un rol în prevenirea acestor cancere. S-a dovedit eficient şi împotriva cancerului endometrial.

Mecanism de acţiune

În ţesutul sânului, tamoxifenul concurează cu estrogenii endogeni pentru receptorii de estrogen şi inhibă transcrierea genelor care răspund de estrogeni. Mai poate avea şi alte acţiuni anticanceroase, prin faptul că induce producerea TGFβ, care poate inhiba creşterea unor celule maligne.

Sunt raportate efecte cardioprotectoare ale tamoxifenului, în parte datorită capacităţii sale de a proteja lipoproteinele LDL împotriva deteriorării oxidative.

Farmacocinetică

Tamoxifenul se administrează oral şi este metabolizat în ficat, pentru a produce un metabolit activ. Durează mai multe săptămâni până ce metabolitul ajunge la un nivel stabil. O parte din medicament este excretată în fecale consecutiv ciclului entero-hepatic şi o parte este excretată în urină.

b. Antiadrogeni

Antagonişti ai androgenilor, cum este **ciprosteronul**, sunt folosiţi în tumorile de prostată.

c. Inhibitori ai sintezei hormonilor sexuali

Agenţi folosiţi: **aminoglutetimida**

Mecanism de acţiune. Inhibă aromataza, enzima care catalizează transformarea androstendionei în estronă.

Indicaţii: cancer de sân, la femei în postmenopauză.

15.7.6. RADIOIZOTOPI

Izotopii radioactivi sunt folosiţi în terapia anumitor tumori; de exemplu, iodul radioactiv (^{131}I) este folosit în tratarea tumorilor tiroidei.

Scanned with OKEN Scanner

15.7.7. ALTE ANTINEOPLAZICE

1. **Hidroxiureea** – inhibă ribonucleotid reductaza, împiedicând transformarea ribonucleotidelor în dezoxiribonucleotide şi, consecutiv, formarea de ADN. Se administrează oral. Este indicată în leucemia granulocitară cronică.

2. **Asparaginaza** – este enzima care îndepărtează asparagina serică. Ea va acţiona asupra celulelor tumorale care au pierdut capacitatea de a sintetiza asparagina şi, în consecinţă, au nevoie de o sursă exogenă de asparagină (esenţială pentru creştere).

Indicaţie: leucemia limfoblastică acută.

3. **Amsacrina**: chimioterapic de sinteză. Acţionează asemănător cu doxorubicina; poate determina depresie medulară şi toxicitate cardiacă.

4. **Mitoxantrona** – se leagă de ADN, provocând ruperea lanţurilor şi inhibarea sintezei ADN şi ARN. Are efectele toxice obişnuite.

15.7.8. AGENŢII ANTISENS

O perspectivă promiţătoare în terapia cancerului este oferită de terapia genică, cu utilizarea de agenţi antisens.

15.8. ANTIVIRALE

Viruşii sunt paraziţi intracelulari care nu posedă un aparat metabolic propriu. Pentru a se replica, viruşii vor utiliza procesele metabolice ale celulei gazdă, ceea ce face dificilă identificarea unor medicamente care să acţioneze selectiv asupra agentului patogen, fără a afecta celula gazdă. Totuşi, există câteva enzime specifice virale care pot deveni ţinte pentru medicamente.

Majoritatea antiviralelor disponibile sunt active numai în timpul replicării virale. De aceea, o problemă în plus este faptul că în momentul în care infecţia virală devine evidentă, procesul de replicare virală este deja mult prea avansat, ceea ce face ca intervenţia chimioterapeutică să fie foarte dificilă.

Se consideră că pentru a fi eficiente, medicamentele din acest grup trebuie administrate înainte de a se produce replicarea maximă a virusului, deci pentru chemoprofilaxie.

Scanned with OKEN Scanner

Replicarea virală pentru un virus ADN (ex. herpes virus) presupune mai multe etape:

1. absorbția virusului
2. atașarea și pătrunderea în celula susceptibilă; decapsidarea (decapsulare) virionului și transferul ADN-ului viral către nucleul celulei gazdă
3. sinteza de proteine nestructurale
4. sinteza de acizi nucleici
5. sinteza de proteine structurale,
6. maturarea (asamblarea) particulelor virale
7. eliberarea virusului din celulă

Până în prezent nu există nici o substanță care să inhibe etapele 1 și 7.

Pentru a interfera cu sinteza de acizi nucleici virali sau cu sinteza de proteine structurale, antiviralele trebuie să treacă în forma activă, de obicei derivați trifosfat.

15.8.1. Inhibitori ai sintezei de acizi nucleici virali

15.8.1.1. Aciclovir (acicloguanozina)

Aciclovirul este un derivat de guanozină cu mare specificitate pentru herpes virus și virusul varicelo-zosterian.

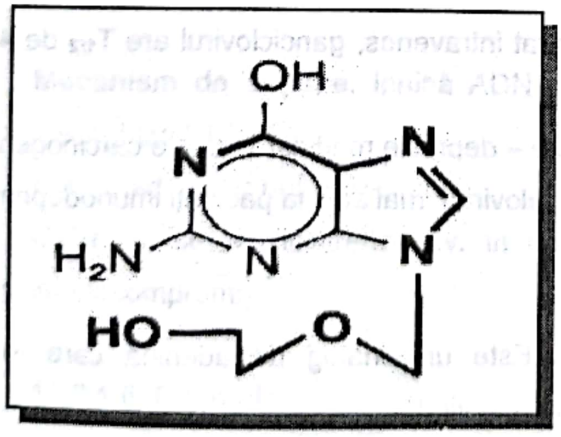


Figura 15.9. Aciclovir

Scanned with OKEN Scanner

Farmacodinamie. Convertit la nivel viral în forma sa trifosfat, aciclovirul inhibă ADN-polimeraza virală şi blochează alungirea lanţului de ADN. Este de 30 de ori mai activ pe enzima virală decât pe cea a celulei gazdă.

Farmacocinetică. Se poate administra oral, i.v. şi topic. Se elimină în majoritate pe cale renală, de aceea dozele trebuie reduse la pacienţi cu insuficienţă renală.

Efecte adverse.

Sunt reduse. Pot apare:

- greţuri,
- cefalee.
- la administrare parenterală: tremor, convulsii, hipotensiune şi nefrotoxicitate

Alte medicamente care prezintă caracteristici similare:

- Famciclovir – utilizat în herpes zoster şi herpes genital
- Penciclovir
- Valaciclovir: realizează concentraţii plasmatice de 3 ori mai mari decât Aciclovirul şi are o durată de acţiune mai mare

15.8.1.2. Ganciclovir

Este un analog nucleozidic sintetic care este activ în forma trifosfat.

Mecanism de acţiune. Inhibă ADN-polimeraza şi astfel inhibă replicarea ADN-ului.

Farmacocinetică. Administrat intravenos, ganciclovirul are $T_{1/2}$ de 4 ore şi se excretă prin urină.

Efecte adverse. Sunt severe – depresie medulară, efecte carcinogenice.

Utilizare. Infecţii cu citomegalovirus, mai ales la pacienţi imunodeprimaţi.

15.8.1.3. Vidarabina.

Mecanismul de acţiune. Este un analog de adenină care în forma fosforilată inhibă selectiv ADN-polimeraza virală.

Farmacocinetică. Se administrează i.v. sau topic. În administrare sistematică este rapid metabolizată şi se elimină în principal prin urină.

Efecte adverse: greţuri, vărsături, parestezii, tremor, convulsii, efect carcinogenic şi mutagenic; toxicitate hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizare

- topic: keratita herpetică
- i.v. : infecţii severe herpes virus, virus varicelo-zosterian

15.8.1.4. Idoxuridina (5–iodo-2–deoxiuridina, IDU)

Mecanism de acţiune. Analog de timidină care inhibă replicarea virală.

Efecte adverse

- dermatită
- efect mutagen în administrarea sistemică

Utilizare. Având potenţial mutagen, Idoxuridina se administrează numai topic, în infecţiile oculare cu herpes virus sau virus varicelo zosterian.

15.8.1.5. Foscarnet

Este un derivat pirofosfat care nu necesită fosforilare pentru a deveni activ antiviral.

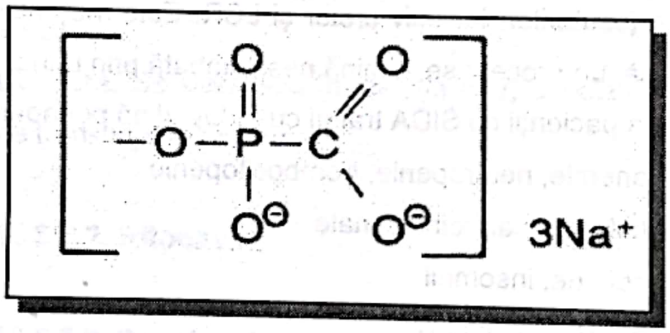


Figura 15.10. Foscarnet

Mecanism de acţiune. Inhibă ADN polimeraza, ARN polimeraza, dar şi revers transcriptaza HIV.

Efecte adverse: nefrotoxicitate

Utilizare: se administrează i.v. în infecţii oculare cu citomegalovirus la pacienţii imunocompromişi.

15.8.1.6. Ribavirin

Ribavirin (Tribavirin) este un nucleozid sintetic asemănător guanozinei.

Mod de acţiune. Mecanismul exact nu este cunoscut, însă se pare că inhibă capsidarea ARN_m viral şi poate bloca ARN polimerazele.

Utilizare: În cazul infecţiilor cu virus respirator sincitial.

Scanned with OKEN Scanner

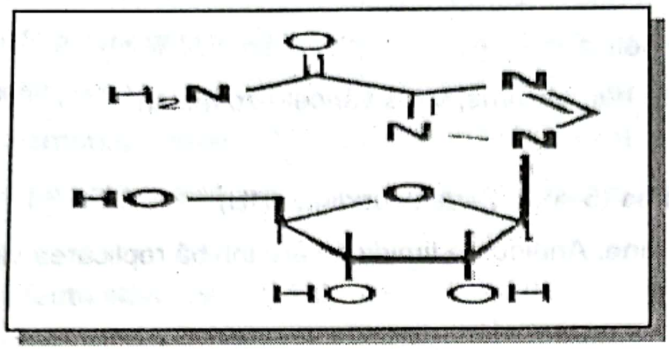


Figura 15.11. Ribavirin

15.8.1.7. Zidovudina

Mecanism de acțiune. Analog de timidină, acționează prin inhibarea transcriptazei inverse la retrovirusuri (ex. virus HIV), după fosforilarea la forma trifosfat.

Farmacocinetică. Biodisponibilitatea în administrare orală este 60-80% şi se distribuie în majoritatea țesuturilor, inclusiv creier şi LCR. Este metabolizată prin glucuronoconjugare hepatică; un procent se elimină neschimbată prin urină.

Efecte adverse. La pacienții cu SIDA tratați cu Zidovudină pot apare:

- anemie, neutropenie, trombocitopenie
- tulburări gastrointestinale
- cefalee, insomnii
- parestezii, mialgii

Utilizare

- în tratamentul infecției HIV, în scheme terapeutice
- profilactic, în cazul expunerii accidentale la virusul HIV.

15.8.1.8. Alți inhibitori de transcriptază inversă

- Didanozina
- Zalcitabina
- Lamivudina
- Stavudina

Se folosesc în tratamentul infecției HIV, fie în asociație cu Zidovudina, fie atunci când tulpina de virus HIV capătă rezistență la Zidovudină.

Scanned with OKEN Scanner

15.8.2. Inhibitori de proteaze virale

Intervin în faza sintezei de proteine structurale şi inhibă maturarea formei infecţioase a virusului. Sunt în principal agenţi anti virus HIV.

15.8.2.1. Indinavir

Mecanism de acţiune. Inhibă proteaza virusului HIV_1

Farmacocinetică. Biodisponibilitatea în administrare orală este bună. Se elimină prin metabolizare hepatică şi un procent de 10% se elimină renal.

Efecte adverse.

- greţuri, diaree
- trombocitopenie
- hiperbilirubinemie
- litiază renală

Poate apare rezistenţă, care este încrucişată cu ceilalţi inhibitori de proteaze virale.

Utilizare. Se utilizează în infecţia HIV, asociată cu Zidovudina sau cu alţi inhibitori de transcriptază inversă.

15.8.2.2. Ritonavir

15.8.2.3. Saquinavir

Mecanism de acţiune. Mecanismul de acţiune şi rezistenţa la Ritonavir şi Saquinavir sunt similare cu cele ale altor inhibitori de proteaze virale.

Farmacocinetică. Biodisponibilitatea în administrarea orală este bună pentru Ritonavir şi numai de 4% pentru Saquinavir.

Efecte adverse

- iritaţie gastrointestinală, de aceea se recomandă ca medicamentele să fie administrate odată cu hrana
- Ritonavir: parestezii şi nivele crescute ale aminotransferazelor hepatice
- Saquinavir: cefalee şi neutropenie

Scanned with OKEN Scanner

Efecte secundare

Ca efecte secundare, sunt menţionate somnolenţă, tulburări vizuale, vertije, erupţii cutanate şi tulburări digestive. Trebuie administrate cu extremă prudenţă la conducătorii auto.

Mefenezina determină şi depigmentarea părului.

Baclofenul

Baclofenul este un agonist al receptorilor $GABA_B$. Acţionează printr-o hiperpolarizare membranară, probabil prin creşterea conductanţei pentru potasiu.

Se utilizează în paraplegia spastică, ca miotonolitic.

Efecte adverse: vertije, somnolenţă; toleranţa parţială se poate instala după câteva luni de tratament.

10.6. ANTIPARKINSONIENE

Activitatea musculaturii striate este modulată de sistemul extrapiramidal. În condiţii normale dopamina eliberată de neuronii dopaminergici cu origine în substanţa neagră inhibă activitatea neuronilor GABAergici de la nivelul corpului striat, cu scăderea eliberării GABA, care este un neurotransmiţător inhibitor. În condiţii normale talamusul asigură un flux excitator asupra cortexului. Neuronii GABAergici din striat modulează activitatea talamusului. Astfel, efectul net al stimulării acestei căi dopaminergice este stimularea influxului excitator al talamusului asupra scoarţei cerebrale.

Un grup important de neuroni striaţi sunt neuronii intercalari care folosesc ca neurotransmiţător acetilcolina (ACh). În condiţii normale eliberarea de ACh din striat este inhibată de dopamină.

Boala Parkinson este o afecţiune neurologică asociată cu o distrugere a neuronilor dopaminergici ce fac legătura între substanţa neagră şi corpul striat, şi care participă la controlul activităţii motorii extrapiramidale.

În condiţiile lipsei de dopamină apare hiperactivitatea neuronilor colinergici, cu creşterea activităţii neuronilor GABAergici din striat, cu acţiune inhibitorie asupra talamusului şi cu scăderea influxului excitator al talamusului către cortex. Toate aceste modificări conduc la manifestările caracteristice ale bolii Parkinson.

Scanned with OKEN Scanner

15.8.4. Imunomodulatori

15.8.4.1. Interferonii

Interferonii sunt glicoproteine produse de leucocitele umane (IFN-α), fibroblaşti (IFN-β) şi celule imunitare (IFN-γ).

Mecanism de acţiune. Exercită acţiuni multiple care afectează sinteza virală de ADN şi ARN.

Utilizare:

- interferonul α (alfa)

- hepatită cronică A şi B
- sarcom Kaposi
- papilomatoză
- profilaxia diseminării virusului herpes-zoster la pacienţi neoplazici

- interferonul γ (gamma): scleroza diseminată

Efecte adverse

- oboseală, mialgie, cefalee
- cardiomiopatie
- depresie medulară

15.8.4.2. Gama globulinele

Gama globulina condiţionată cuprinde anticorpi împotriva a variate tulpini virale aflate în populaţie.

Injectate la începutul perioadei de incubaţie scad riscul unor infecţii virale precum hepatita, rubeola, poliomielita.

Se pot administra im sau iv.

Reacţii adverse. Sunt posibile reacţii anafilactice. Administrate iv rapid pot determina hipotensiune arterială.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie orientativă

1. Broadley, KJ, *Autonomic Pharmacology*, Taylor & Francis, 1996.
2. Corciovei-Constantinescu Iosefina, *Farmacologie*, Editura InfoMedica, Bucureşti, 2000.
3. Coulson CJ, *Molecular Mechanism of Drug Action*, Taylor & Francis, 1993.
4. Cristea Aurelia Nicoleta, *Farmacologie Generală*, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1998.
5. Cuparencu B, Pleşca Luminiţa, *Actualităţi în Farmacologie şi Fiziopatologie*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1995.
6. Dobrescu D, Manolescu E (Coordonatori), *MemoMed 2001, Memorator de medicamente; Ghid farmacoterapic*, Editia a 7-a, Editura Minesan, Bucureşti, 2001
7. Goodman & Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Edition, International McGraw-Mill, New York, 2001.
8. Jacob S. Leonard, *Pharmacology*, 3rd Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1992.
9. Katzung Bertram G., *Basic & Chimical Pharmacology*, Eighth Edition, Lange Medical Books, McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, USA, 2001.
10. Laurence DR, Bennet PN, *Clinical Pharmacology*, 7th Edition; Churchill Livingstone, London, 1992.
11. Lullmann H şi colab., *Atlas de poche de pharmacologie*, Seconde Edition, Medecine-Science Flammarion, Paris, 1998.
12. Mungiu OC, *Farmacologie Medicală*, Editura UMF "Gr. T. Popa", Iaşi, 1977.
13. Mungiu OC (sub redacţia), *Elemente de farmacologie fundamentală*, Editura UMF "Gr. T. Popa", Iaşi, 1995.
14. Mungiu OC, *Algeziologie Generală*, Editura Polirom, 1999.
15. Mungiu OC, *Algeziologie Specială*, Editura Polirom, 2000.
16. Mungiu OC, Paveliu Fraga, Paveliu S, *Farmacologie biochimică - o abordare interdisciplinară*, Editura Infomedia, 2000.

Scanned with OKEN Scanner

17. Mungiu OC, Gavrilescu Cristina, *Farmacoepidemiologie,* Editura Polirom, Iasi, 2001.
18. Mungiu OC (coordonator si autor), *Tratat de algeziologie,* Editura Polirom, Iasi, 2002.
19. Pierre Allain, *Pharmacologie*, "Les Medicaments", Estem, Paris, 1996.
20. Plauchitiu MG, Brune Kay (coordonatori), *Transparent de Farmacologie şi Toxicologie*, "Vasile Goldiş" University Press, Arad, 1999.
21. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, *Pharmacology*, Fourth Edition, Churchill Livingstone, London, 1999.
22. Rosenfeld GC, Loose-Mitchell DS, *Pharmacology*, 3rd Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1998.
23. Smith CM, Reynard AM, *Textbook of Pharmacology*, WB Saunders Company, Philadelphia, USA, 1992.
24. Stroescu V, *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Editia a 6-a, Editura Medicală, Bucureşti, 1998.
25. Voicu V, *Toxicologie clinică*, Editura Albatros, Bucureşti, 1997.
26. Wall PD, Melzack R, *Textbook of Pain*, 3rd Edition, Churchill Livingstone, London, 1999.
27. *** *Prescription Drugs and Medical Terms*, Brockhampton Press, London, 1995.

Scanned with OKEN Scanner

Prin intermediul acestui volum cititorul îşi însuşeşte alfabetul farmacologiei, deschizându-i-se calea pentru abordarea ulterioară a tratatelor din domeniu.

Prof. Dr. Ostin C. Mungiu

Scanned with OKEN Scanner